Zur Tuberkulindiagnostik im Kindesalter.

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. B.

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Noémi Stricker
aus Straßburg i. E.

Mit einer Tafel.

Im Selbstverlage.

Zur Tuberkulindiagnostik im Kindesalter.

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. B.

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Noémi Stricker
aus Straßburg i. E.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Mit einer Tafel.

Im Selbstverlage.

Druck von Rudolf M. Rohrer in Brünn.

Die Zahl der Hilfsmittel zur Diagnose der Tuberkulose hat sich in den letzten Jahren erheblich vermehrt. Trotz aller Arbeit aber auf diesem Gebiete besitzen wir noch keines, das an und für sich einen absolut entscheidenden Wert hätte. Die klinische Beobachtung und Erfahrung wird immer die Grundlage allen ärztlichen Wissens sein, und auch die vorzüglichsten diagnostischen Hilfsmittel sind ohne sie unbrauchbar und wertlos. „Les droits de la clinique restent entiers, imprescriptibles," sagt Oppert (1) mit Recht. Dies gilt vor allen Dingen auch für die Beurteilung der Tuberkulinreaktionen.

Ehe wir den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktionen prüfen — es sollen hier die Pirquetsche Kutanreaktion und die subkutane Injektion besprochen werden — müssen wir die Frage ihrer Spezifität kurz berühren. Die Ophthalmoreaktion nach Wolff-Eisner halten viele mit Recht für unzulässig. Sie wird aus diesem Grunde auch hier nicht berücksichtigt werden. Betrachten wir zunächst die Vorstellungen, die sich die verschiedenen Autoren über das Wesen der Tuberkulinreaktion gemacht haben, so werden wir sehen, daß sich diese Vorstellungen im Laufe der Jahre erheblich geändert haben.

Koch (2, 3, 4) faßte das Tuberkulin als einen Stoff auf, der lebendes, tuberkulöses Gewebe tötet und künstlich das Absterben steigert, das die Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen an sich schon hervorrufen. Diese Wirkung des Tuberkulins kommt dadurch zustande, daß es Zirkulationsstörungen erzeugt, die eine Ernährungsschädigung und weiterhin eine Koagulationsnekrose des Gewebes zur Folge haben. Diese Nekrose beeinträchtigt anderseits das Wachstum der Bazillen.

Hertwig (5) sieht in der Tuberkulinwirkung eine Reizwirkung auf die Leukozyten. Das im Blutserum verteilte injizierte Tuberkulin macht die Leukozyten empfänglich für das Tuberkulin, das in höherer Konzentration in dem erkrankten Gewebe produziert wird, und die Auswanderung der Leukozyten aus den Gefäßen bewirkt an den erkrankten Stellen die reaktive Entzündung.

Nach Preisich und Heim (6) sind es allgemeine Veränderungen, Zellveränderungen, die durch die tuberkulösen Toxine hervor-

gerufen worden sind, nicht aber die spezifischen Bakterienprodukte selbst, die auch vorhanden sein können, die den Körper reaktionsfähig machen. Das Tuberkulin verhält sich nach den beiden Autoren wie andere toxisch wirkende Substanzen (Serum, Bakterienprodukte), die eine Veränderung hervorrufen, infolge deren eine fieberhafte Wirkung zustande kommt.

Marmoreck (7) bestreitet, daß das Tuberkulin identisch ist mit einem Stoffwechselprodukt der Tuberkelbazillen. Er sieht in ihm vielmehr ein Reizmittel, das, wie andere Proteïde (z. B. Drüsenextrakt), die Bazillen zur Produktion eines ganz verschiedenen Toxins anregt. In dem Filtrat von Tuberkelbazillenkulturen, die er unter besondere Bedingungen gebracht hatte (Zusatz von leukotoxischem Serum zu den Nährmedien), fand er ein Toxin, das verschieden ist vom Tuberkulin und das er mit dem im Körper von den Tuberkelbazillen produzierten für identisch erklärt.

Neue Gedankengänge über die Auffassung der Tuberkulinreaktion erschlossen v. Pirquet und Schick (8), als sie 1903 die Tuberkulinüberempfindlichkeit mit der Serum- und Vakzineüberempfindlichkeit in Vergleich stellten. Sie fassen die Tuberkulinreaktion als vitale Antikörperreaktion auf, die dieselbe prinzipielle Grundlage hat wie die Serum- und Vakzineüberempfindlichkeit. Die pathogene Substanz bewirkt eine Reaktion, wenn spezifische Reaktionskörper gebildet sind. Antikörperartige Reaktionsprodukte oder Ergine (9) kommen im ganzen mit Tuberkulose infizierten Organismus vor und erzeugen mit dem Tuberkulin, dem Allergen, auch an Ort und Stelle eine toxische Substanz. So ist auch die Kutanreaktion eine allergische Reaktion, eine Folge der veränderten Reaktionsfähigkeit (10). Die Ergine sind mit keinem der bisher bekannten Antikörper identisch.

Eine wichtige Stütze für die Antikörpertheorie erbrachten Wassermann und Bruck (11) durch ihre Untersuchungen an den Extrakten tuberkulöser Organe, die sie teils mit Tuberkulin, teils mit Serum eines vorbehandelten Tieres zusammenbrachten. In beiden Fällen kam es zu Komplementablenkung, und die Autoren schlossen daraus, daß in tuberkulösen Organen sowohl gelöste Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen, sowie auch deren Antikörper nebeneinander vorkommen. Des weiteren schlossen sie, daß diese Antikörper das injizierte Tuberkulin, das Antigen, an sich ziehen, und daß bei Vereinigung der beiden die Komplementbindung erfolgt. Mit dem Komplement werden Schutzkräfte in den tuberkulösen Herd gelockt, durch ihre eiweißverdauenden Eigenschaften findet ein toxischer Gewebsverfall statt, der die Ursache der Temperatursteigerung bei der Tuberkulinreaktion ist. Daß diese Antikörper wohl als spezifisch zu betrachten sind, geht unter anderem aus den Untersuchungen von Christian und Rosenblat (12) am Meerschweinchen sowie aus den Untersuchungen von J. Bauer (13) und von Engel und Bauer (14) am jungen Kinde hervor. Alle vier Autoren fanden Antikörper im Blute nur bei den mit Tuberkelbazillenpräparaten vorbehandelten tuberkulösen Individuen, nicht aber bei vorbehandelten gesun-

den oder nicht vorbehandelten tuberkulösen. So traten, im Gegensatz zum phthisischen Erwachsenen, bei dem auch ohne Vorbehandlung Antikörper im Blut nachweisbar sind [Citron (15), Wolff und Mühsam (16), Cohn (17)], beim gesunden oder tuberkulösen Säugling niemals spontan Antikörper auf, beim tuberkulösen Kinde aber konnte durch Tuberkulininjektion ein Antikörpergehalt im Blut erreicht werden, der bei Aussetzen der Injektion erst schneller, dann langsamer absank. Daß bei jungen Kindern spontan keine Antistoffe auftreten, wird nach J. Bauer (13, S. 402) an der Form der Tuberkulose im frühen Kindesalter liegen. Er betont aber, daß wir noch nicht in der Lage sind, aus dieser Tatsache Schlüsse zu ziehen, da wir nicht wissen, welche Momente bei dem spontanen Auftreten der Antikörper beim Erwachsenen maßgebend sind. Zu all diesen Untersuchungen sei kurz bemerkt, daß Felix Bauer (136) kürzlich auf Grund eigener Experimente zu dem Schluß kam, daß zwischen der Komplementabnahme im Blute und der Tuberkulinkutan- und Intrakutanreaktion kein Zusammenhang besteht.

Pickert und Löwenstein (18) berichteten 1908 über die neutralisierende Wirkung des Serums von Individuen, die gegen Tuberkulin und Bazillenemulsion immunisiert sind, auf die Pirquetsche Reaktion. Sie stellten ihre Versuche mit 5%igem Tuberkulinserum an, höhere Konzentrationen gaben keine einwandfreien Resultate. Normalserum konnte die Kutanreaktion nicht beeinflussen. Das Serum vorbehandelter — und nicht vorbehandelter — tuberkulöser Individuen (19,20) enthält also Tuberkulinantikörper, sogenannte Neutralisine. Diese Neutralisine sind nach Meyer und Schmitz (21) nicht identisch mit dem Antituberkulin von Wassermann und Bruck, da sie ohne Komplementwirkung die Pirquetsche Reaktion aufheben. Sie sind aber vielleicht identisch mit einem Antitoxin, für dessen Bestehen Meyer und Schmitz in ihren Experimenten Anhaltspunkte zu finden glauben.

Spengler (zitiert nach Meyer und Schmitz) hatte nach erfolgreicher Tuberkulinbehandlung in den Erythrozyten Immunkörper und Antitoxine gefunden. Dies veranlaßte die beiden obengenannten Autoren, in ihren Versuchen Erythrozyten tuberkulöser Tiere zusammen mit Tuberkulin, sowie auch Normalblut + Tuberkulin gesunden Tieren beizubringen. Der Ausfall der Bluttuberkulinreaktion vor der Infektion der Tiere entsprach durchaus einer gewöhnlichen, positiven Tuberkulinreaktion, wenn Erythrozyten tuberkulöser Tiere zu dem Versuche verwendet worden waren. Normalblut + Tuberkulin erzeugten hingegen keine Reaktion. Nach der Infektion stellte sich eine wachsende Unempfindlichkeit gegen Bluttuberkulin ein. Die Autoren zogen aus ihren Versuchen folgende Schlüsse:

1. Im Blute tuberkulöser Tiere ist ein Reaktionskörper vorhanden, der mit dem Tuberkulin die Entstehung einer toxischen Substanz bedingt.

2. Im Blute Gesunder ist dieser Reaktionskörper nicht vorhanden.

3. Nach Injektion kleinster Tuberkulinmengen werden diese von Erythrozyten aufgenommen und zum Herde getragen, wo die ersten und stärksten Rezeptoren sind. Die Rezeptoren ziehen die tuberkulinbeladenen Erythrozyten an: es entsteht eine Hyperämie, eine Herdreaktion. Bei längerem Bestehen der Tuberkulose treten Rezeptoren auch in den Blutzellen auf. Durch die Vereinigung von Rezeptor und Tuberkulin wird aber auch Toxin frei, das eine Allgemeinreaktion verursacht. Bei progredienten Fällen ist die Absättigung der Rezeptoren mit Tuberkulin eine so hochgradige, daß keine Aufschließung und Reaktion mehr stattfinden kann. Die wiederholte Injektion führt zu wachsenden Toxinmengen, die vielleicht die Bildung eines Antitoxins und dadurch Unempfindlichkeit verursachen können. Dieses Antitoxin ist es, das vielleicht identisch ist mit dem Neutralisin von Pickert und Löwenstein.

Der hier beschriebene Vorgang deckt sich nicht mit dem von Wassermann und Bruck angenommenen, und wenn wir die Vorstellungen der verschiedenen Autoren miteinander vergleichen, so wird uns klar, wie wenig Sicheres wir eigentlich über die Antikörper bei Tuberkulose wissen. Dies geht auch aus Versuchen der passiven Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit hervor. Auf Grund seiner Serumübertragungsversuche beim Meerschweinchen kommt Joseph (22) zu dem Schluß, daß bisher kein strikter Beweis für das Vorhandensein spezifischer Antikörper erbracht ist. Joseph fand, daß sowohl mit Normalserum als auch mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen vorbehandelte Tiere nach subkutaner Tuberkulininjektion reagieren. Bei intrakutaner Prüfung trat bei letzteren keinerlei spezifische Reaktion ein. Auch konnte sich Joseph nicht überzeugen, daß durch Injektion tuberkulösen Organbreies (Bailsche Methode) eine Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit stattfindet. Immerhin bestreitet er nicht die Möglichkeit, daß trotz allem noch nicht nachweisbare spezifische Antikörper bei Tuberkulösen vorhanden seien.

Helmholz (23), der ähnliche Versuche machte wie Joseph, kam zu ganz entgegengesetzten Resultaten. Es gelang ihm, eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin zu erzeugen: erstens durch intraperitoneale Injektion von Blut eines auf Tuberkulin stark positiv reagierenden Tieres und zweitens durch Parabiose. Am 4. Tage trat bei dem gesunden Tier eine positive Pirquetsche Reaktion auf. (Es dauert ungefähr 4 Tage, bis sich Gefäßanastomosen ausgebildet haben.) Es muß aber erwähnt werden, daß die erst angeführten Versuche einer Nachprüfung nicht ganz standhalten konnten (Moro 24). Daß die Antikörperhypothese der Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht bewiesen ist, hat auch Bessau (25) jüngst hervorgehoben. Bessau glaubt, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit eine andere Genese hat als die Serumüberempfindlichkeit und daß sie an die tuberkulöse Entzündung geknüpft ist.

Für die Antikörpertheorie der Tuberkulinreaktion scheinen auch Vorgänge und Beobachtungen bei der diagnostischen und therapeutischen Injektion von Tuberkulin zu sprechen: so das Manifest-

werden einer Überempfindlichkeit erst durch vorangegangene Tuberkulinapplikation (24), wobei anzunehmen ist, daß der vorhandene Antikörpergehalt zunächst zur Reaktion nicht ausreicht; ferner die Steigerung des spontanen Antikörpergehaltes durch Tuberkulinisierung (13), sowie auch Erzeugung von Antikörpern bei Nichttuberkulösen durch fortgesetzte Tuberkulininjektion, wie es z. B. aus Bauers Meerschweinchenversuchen und Bertarellis (29) Selbstversuchen hervorgeht; weiter ein gewisser Parallelismus zwischen Überempfindlichkeit und Immunkörpergehalt (26, S. 428 bis 429) und das Verhältnis zwischen Unempfindlichkeit und Höhe der injizierten Dosis bei tuberkulinisierten Individuen. Mit geringen nicht gesteigerten Dosen kann man keine Immunität erzeugen [Löwenstein und Rappaport (28)], auf eine größere Dosis reagiert der Organismus wieder, der eine Zeitlang auf eine kleinere bestimmte Dosis nicht mehr reagiert hatte [Bauer, J. 13, S. 4, 14; Römer (29) S. 103 bis 110]. Diese Tatsachen weisen auf die engen Beziehungen zwischen Immunität und Überempfindlichkeit hin, wie sie unter anderen Römer besonders hervorgehoben hat (29).

Noch eine letzte Tatsache möchte ich hervorheben, die für die Antikörpertheorie spricht. Die praktische Erfahrung lehrt uns, daß auch bei völlig abgeheilter Tuberkulose eine Tuberkulinempfindlichkeit vorhanden ist. Diese Beobachtung verträgt sich gut mit der Annahme von Reaktionskörpern in den Körpersäften und Zellen des Herdes. Anderseits wissen wir aber auch, daß wir nicht imstande sind, künstlich eine Tuberkulinüberempfindlichkeit zu erzeugen [vergl. Moro (24), Beispiel S. 72], trotzdem wir bei der Tuberkulinisierung des Gesunden einen gewissen Antikörpergehalt des Blutes erreichen. Diese Erfahrung spricht dafür, daß nicht nur die Antistoffe, sondern wohl auch andere Momente, die allein im tuberkuloseinfizierten Organismus gegeben sind, für das Zustandekommen einer Reaktion maßgebend sind.

Nach Wolff-Eisner (30) regt die Tuberkulininjektion eine Bildung von Bakteriolysinen an, die bei jeder Tuberkulose vorkommen und durch welche die im Tuberkulin enthaltenen Tuberkelbazillensplitter gelöst werden. Dabei wird ein Endotoxin frei, das die Ursache der Tuberkulinreaktion ist. Ein Umstand aber spricht gegen diese Theorie [Moro (24), S. 142]. Wenn das Tuberkulin Trümmer von Bakterienleibern enthält, so müßte es möglich sein, durch Tuberkulininjektion beim Gesunden eine Toxinbildung und somit eine Tuberkulinüberempfindlichkeit zu erzeugen, da die Bedingungen dann denen bei der natürlichen Infektion entsprechen würden. Dies ist aber bisher nicht sicher gelungen [Moro (24), S. 142]. Auch nach Römer und Joseph (62) gelingt es beim tuberkulosefreien Tiere nicht, durch Vorbehandlung mit Tuberkulin eine Überempfindlichkeit zu erzeugen.

Petruschky (31) nimmt eine spezifische und eine nichtspezifische Komponente der Tuberkulinreaktion an: eine Sensibilisierung des Nervensystems, die sich vor allem in Temperaturveränderungen dokumentiert und über die rein spezifische Überempfindlichkeit hinausgeht, eine spezifische Sensibilisierung der Leukozyten und

spezifische biochemische Vorgänge. Wir sehen, daß Petruschkys Vorstellungen in manchen Punkten die allerersten Vorstellungen über Tuberkulinwirkung berühren, so die chemotaktische Wirkung auf die Leukozyten, wie sie Hertwig (5) annahm, und die Allgemeinveränderungen, auf die Preisich und Heim (6) die Reaktion zurückführten. Übrigens hält es auch Römer [(29), S. 124] für möglich, daß zelluläre Vorgänge bei Überempfindlichkeit und Immunität eine Rolle spielen.

Es ist in der letzten Zeit die Frage aufgeworfen worden, ob die Tuberkulinreaktion eine für den tuberkulösen Organismus spezifische ist oder ob sie nicht vielmehr eine anaphylaktische Reaktion derselben Art darstellt, wie z. B. die Serumanaphylaxie, mit der sie mannigfache Analogien aufweist. Moro [(24), S. 142] hebt besonders die Vasomotorenphänomene hervor, die beiden Reaktionen gemeinsam sind, und bringt S. 90 eine lehrreiche Tabelle über die klinischen Erscheinungen in beiden Fällen. Auch nahmen ja v. Pirquet und Schick (8) eine prinzipiell gleiche Grundlage beider Reaktionen an. Bandelier und Roepke (32) weisen darauf hin, daß die mit dem Tuberkulin eingeführte Eiweißmenge so gering ist, daß sie eine anaphylaktische Reaktion im Sinne der Serumanaphylaxie unwahrscheinlich macht. Allerdings muß erwähnt werden, daß auch schon auf 1 cm³ Pferdeserum und weniger Anaphylaxie auftreten kann. Genaue Bestimmungen über die untere Grenzdosis liegen nicht vor [Moro (24), S. 54]. Petruschky (31) hebt hervor, daß die Inkubationszeit bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit länger ist, als bei der Serumüberempfindlichkeit und stützt sich dabei auf eigene Versuche, bei denen erst 14 Tage nach der Infektion mit Tuberkulose die Kutanreaktion positiv ausfiel. Koch (3) stellte ein Intervall von 10 bis 14 Tagen fest, bis an der Stelle der Infektion zuerst ein hartes Knötchen auftrat, Hamburger (33) von zirka 10 Tagen bis zur Erkrankung der Impfstelle und der regionären Lymphdrüsen. Römer und Joseph (34) fanden eine Inkubationszeit, die je nach Höhe der infizierenden Dosis zwischen 23 Tagen und 3 Monaten schwankte. Einen andern Weg zur Prüfung der Inkubationszeit beschritten Slatineano und Danielopol (35), die erst nach der Injektion von 1 cm³ konzentrierten Tuberkulins Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen infizierten und nur dann eine Reaktion auftreten sahen, wenn die Infektion 5 Tage nach der Injektion stattfand. In diesem Falle kam es 3 Stunden nach der Inokkulation mit Tuberkelbazillen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion, die sich bis zum 16. Tage nach der Tuberkulininjektion hielt. Diese Versuche sprechen übrigens auch sehr für die Notwendigkeit des Vorhandenseins von Antistoffen für das Zustandekommen der Reaktion. Vergleichen wir diese Zahlen mit der Tabelle Moros [(24), S. 90] und mit den Erfahrungen von v. Pirquet und Schick (8), wonach die Intervalle bei Patienten, die mit Serum vorbehandelt waren, zwischen 13 Tagen und 9 Monaten schwanken, und mit den Angaben von Felix Bauer (137), der bei 50 mit Serum vorbehandelten Kindern ein erstes schwaches Auftreten der Reaktion

vom 4. bis zum 8. Tage, dann eine Zunahme vom 14. bis 16. Tage beobachtete, so sehen wir, daß beide Reaktionen, abgesehen von Schwankungen nach oben und nach unten, nach ungefähr der gleichen Inkubationszeit auftreten können. Ausgeprägter scheinen mir die Unterschiede in der Zeit des Auftretens der Reaktion nach der Serumreinjektion respektive Tuberkulininjektion zu sein und in der Dauer des Zustandes der Überempfindlichkeit. Während die Tuberkulinreaktion im Mittel nach 6 Stunden, jedenfalls aber nie unmittelbar nach der Injektion auftritt, manifestiert sich die Serumwirkung rascher, ja sie kann in Form eines Schocks sofort auftreten. [Vergl. das von Moro (25), S. 54, zitierte Beispiel.] Erwähnen möchte ich aber hier, daß bei Behandlung mit Marmorekschem Serum, bei dem es sich freilich nach Angaben des Autors um ein anderes Toxin handelt als das Tuberkulin, Vorkommnisse vermerkt worden sind, die an den anaphylaktischen Schock lebhaft erinnern. So hat Holmboe (36) in 4 Fällen einen Kollaps auftreten sehen, dessen Beschreibung mit dem von Moro (24) erwähnten Arthusschen Phänomen übereinstimmt; auch die Versuchsbedingungen lassen sich in beiden Fällen vergleichen. Krokiewisz und Engländer (37) machten ähnliche Erfahrungen wie Holmboe. Nach der wiederholten Einspritzung von 10 cm^3 Marmorekschen Serums in kurzen Intervallen beobachteten sie Symptome allgemeiner Intoxikation, und zwar besonders heftig nach der 11., 7. und 4. Injektion bei verschiedenen Patienten.

Was die Dauer der Überempfindlichkeit in beiden Fällen betrifft, so wissen wir, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit sich so gut wie lebenslang hält. Die Serumüberempfindlichkeit hingegen pflegt beim Menschen schon nach 6 Monaten seltener zu werden, wenn sie auch in einigen Fällen sich Jahre hindurch erhielt [Moro (24), S. 39; Felix Bauer (137)]: noch nach 2 Jahren leichtes reaktives Erythem.

Nach Moro (24, S. 125) sind 2 wichtige Kriterien des anaphylaktischen Zustandes die passive Anaphylaxie und die Antianaphylaxie. Was die passive Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit auf gesunde Tiere anbelangt, so sind die Resultate der Versuche über diese Frage widersprechend und die Untersuchungen nicht als abgeschlossen zu betrachten. Die Versuche von Noda und Moro [(24), S. 76] an Kaninchen führten zu negativen Ergebnissen; ebenso kam Joseph (22) mit seinen schon erwähnten Versuchen nicht zu eindeutigen Resultaten. Andere Autoren, so Bauer, Helmholz, Bail, der nach intraperitonealer Injektion tuberkulösen Organbreis die nachträgliche intraperitoneale Injektion von Tuberkulin positiv ausfallen sah, kamen zu entgegengesetzten Ergebnissen [vgl. Moro (24), S. 75 bis 78].

In bezug auf die Antianaphylaxie machte Bessau (25) auf der letzten Tagung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte zu Münster interessante Mitteilungen. Bei seinen vergleichenden Versuchen über intrakutane Tuberkulin- und Serumüberempfindlichkeit bei gesunden Kindern bemerkte er, daß bei fortgesetzter

Tuberkulinisierung auf Dosen, die eine Allgemeinreaktion hervorrufen, eine plötzliche Herabsetzung der Tuberkulinüberempfindlichkeit eintritt. Damit stimmen Pickerts Versuche an mit großen Dosen immunisierten Individuen überein. Pickert fand ein starkes Absinken des Antikörpergehaltes nach einer Reaktion (hinter dem 16. Tage wieder ein allmähliches Ansteigen, später wieder Absinken), kurz, er beobachtete nach Injektion hoher Dosen dieselben Verschiebungen im Antikörpergehalt wie bei anderen Immunisierungsprozessen. Bessau nimmt an, daß die Herabsetzung der Empfindlichkeit vielleicht kein Immunitätszustand ist, sondern auf Antianaphylaxie beruht, und stützt diese Annahme auf die Beobachtung, daß bei serumempfindlichen Individuen mit der Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin auch eine Herabsetzung der Serumüberempfindlichkeit eintritt (nachgewiesen an den Intrakutanreaktionen). Felix Bauer (136) hingegen sah in einem Falle bei Fehlen der Intrakutanreaktion auf Pferdeserum die Pirquetsche Reaktion sich unverändert positiv erhalten. Den Beobachtungen Bessaus ließen sich auch solche von Rolly (55) gegenüberstellen, der eine Herabsetzung der kutanen Reaktionsfähigkeit auf verschiedene Toxine während der Tuberkulinkur bemerkte. Interessant ist, daß in der Diskussion nach Bessaus Vortrag v. Pirquet die Bessausche Auffassung für wichtig erklärte, die Antianaphylaxie sei eine allgemeine Vergiftung, die unverständliche Erscheinungen der Tuberkulindiagnostik- und therapie unserm Verständnis erschließt. J. Bauer hingegen fand, daß die eventuelle lange Dauer der Tuberkulinunempfindlichkeit (bis zu einem Jahr) gegen eine unspezifische Antianaphylaxie spricht und nimmt an, daß es vielleicht 2 Formen, eine unspezifische gleich nach der Injektion, später eine spezifische Antianaphylaxie gibt. Ob das Antianaphylaxie bewirkende Moment identisch ist mit dem durch Komplementablenkung nachweisbaren Antikörper können wir nach dem heutigen Stand unseres Wissens noch nicht entscheiden [J. Bauer (13), S. 419]. Es scheint sogar manches dafür zu sprechen, daß die Kutan- und Intrakutanreaktion sowohl auf Tuberkulin wie auf Pferdeserum beim empfindlichen Menschen von der Komplementmenge im Serum unabhängig ist [F. Bauer (36). Daraus würde folgen, daß man mit der Konstanz des Komplementschwundes, die von vielen Autoren als wesentliches Symptom der anaphylaktischen Reaktion angesehen wird [vgl. Moro (24), S. 107], in beiden Fällen nicht sicher rechnen darf.

Aus all dem Gesagten geht hervor, daß enge Beziehungen zwischen Tuberkulinüberempfindlichkeit und Serumanaphylaxie bestehen. Sie sind in vielen Punkten wesensgleich, aber nicht identisch, und diese Wesensgleichheit schließt durchaus nicht aus, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit für den tuberkulösen Organismus spezifisch ist. Mir scheint vielmehr, daß man die Frage aufwerfen könnte, ob nicht auch die Serumanaphylaxie in ähnlichem Sinne für einen besonders disponierten Organismus spezifisch ist. Wissen wir doch, daß manche Menschen bei der Reinjektion keinerlei Erscheinungen, andere wieder bei der ersten Injektion schwere Erscheinungen aufweisen [Moro (24), S. 59, 143], nur daß diese Disposition, die wohl auf bio-

chemischen Vorgängen beruht, sich unserer Erkenntnis bisher vollkommen entzieht.

Zuletzt bleibt uns noch zu erörtern, ob das Tuberkulin eine unspezifische Toxinwirkung entfalten kann, und ob andere Toxine bei ihrer Injektion im tuberkulösen Organismus nicht Erscheinungen hervorrufen können, die denen einer positiven Tuberkulinreaktion gleichzusetzen sind. Wir haben tatsächlich mannigfache Angaben darüber, daß auch andere Substanzen beim Tuberkulösen eine Reaktion auslösen können. So berichteten Preisich und Heim (6) über die Reaktion tuberkulöser Individuen auf Bakterienprodukte, Nuklein (2 bis 3 g), Blutserum und Hodensaft normaler Tiere, kulturfreie Bouillon (1 cm³). Petruschky (31) sah bei Tuberkulösen und an malignen Tumorenkranken Fieber nach Injektion von Streptokokkentoxin auftreten. Mettetal (38) erhielt bei den meisten Fällen, die auf Tuberkulininjektion reagierten, auch eine fieberhafte Reaktion auf Kochsalzinjektionen hin. Doch hat er auch manche Ausnahme zu verzeichnen. Mettetal zitiert eine Reihe französischer Autoren, die vor ihm zu ähnlichen Resultaten gekommen waren. So fanden Delteil und Carrieu (39) sowie auch Buard (40) ein Ausbleiben der Reaktion auf Injektion von Kochsalzlösung hin in Fällen, die durch den Bazillennachweis sichergestellt waren. Andere fanden ein Auftreten der Reaktion bei Nichttuberkulösen, so Hutinel (41) (aber bei Tuberkulösen intensiver!) mit $^{7}/_{1000}$ Hayemscher Lösung, Debove und Brühl (42) mit einer 1%igen Lösung von Kochsalz und Na_2SO_4, „phénomène à peu près constant même chez l'homme sain", Bertherand [(43), S. 63] in 3 Fällen, in denen sich die Diagnose Tuberkulose als falsch erwies, Bosc und Hayem (zitiert nach Mettetal [38], S. 86] bei genügender Dosis bei allen Individuen. Überhaupt muß hervorgehoben werden, und das gilt auch für die Versuche von Matthes (44) mit Albumosen, daß bei Kochsalzinjektionen die Dosen, die zu einer Reaktion erforderlich sind, viel höhere sind als die bei Tuberkulininjektion verwendeten. Die Versuche sind also nicht unter gleichen Bedingungen angestellt. So sagt Kraus (45) mit Recht, daß, wenn auch das Tuberkulin gewisse Eigenschaften mit anderen Proteinen teilt, wir bisher keinen Stoff kennen, der in so minimalen Mengen im tuberkulösen Organismus die charakteristische Reaktion erzeugt. So injizierte Hutinel [(41), S. 234] 2- bis 3mal pro die 10 cm³; Debove und Brühl (42) erzielten bei sämtlichen Kranken Reaktionen mit Dosen, die zwischen einigen Kubikzentimetern und $^{3}/_{4}$ l schwankten (mittlere Dosis 300 cm³).

Samelson (138) sucht die Ursache des Kochsalzfiebers in Bakterientoxinen der Lösung und sah bei den nötigen Vorsichtsmaßregeln (3mal destilliertes H_2O, chemisch reines NaCl) bei jungen Säuglingen niemals Temperatursteigerungen nach Kochsalzinjektionen auftreten. Erwähnt sei hier noch, daß Reiche (46) bei 2 zweijährigen Kindern auf die Injektion von 0·5 cm³ Aqua destillata hin (infolge Verwechslung) eine typische Reaktion auftreten sah. Dieser Zufall bewog ihn, weitere Versuche an Säuglingen anzustellen, wobei aber nach Injektion von 0·1 bis 1 cm² Aqua destillata niemals eine Reaktion auftrat. Reiche

nimmt an, daß vielleicht bei zarten, erregbaren Kindern die Injektion an sich als Reiz oder das destillierte Wasser als Toxin wirkt. Wenn sich auch diese Auffassung begründen läßt, da destilliertes Wasser ein Zellgift ist, so dürfte auch der Zufall hier eine Rolle gespielt haben, um so mehr, als nur in den 2 ersten Fällen eine Temperatursteigerung auftrat und es ja außerdem bekannt ist, wie labil die Temperatur im Kindesalter ist.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß in dem Verhalten des tuberkulös erkrankten Organismus der Injektion körperfremder Substanzen gegenüber keine Gesetzmäßigkeit besteht. Tuberkulöse können auf Salz- und andere Lösungen reagieren, brauchen es aber durchaus nicht. Festzustehen scheint, daß durch Tuberkulose schwer geschädigte Tiere sowie auch anderweitig schwer geschädigte Tiere auf Einverleibung fremder Substanzen mit ausgesprochenen, ja zum Tode führenden Erscheinungen reagieren können. So ist es einerseits zu erklären, daß mit Tuberkelbazillen vorbehandelte Meerschweinchen eine hohe Serumüberempfindlichkeit zeigten [Delanoe (47)], und anderseits mit großen Mengen artfremden Serums vorbehandelte Kaninchen rasch nach der Injektion hoher Dosen einer hypotonischen 4%igen Kochsalzlösung zugrunde gingen [Heilner (48)]. In ähnlichem Sinne sind wohl Beobachtungen von Hutinel (41) zu verwerten, der nach Kochsalzinjektion den Ausbruch einer akuten Tuberkulose mit nachfolgender Meningitis und schließlich Exitus auftreten sah. [Vgl. auch Sevestre (49), S. 239.] Es muß aber nochmals betont werden, daß unter Umständen auch Gesunde auf dieselben Lösungen reagieren können, ebenso wie Tuberkulöse unter Umständen nicht reagieren. Der Tierversuch hat Resultate ergeben, die sich in dieser Hinsicht den Beobachtungen am Menschen zur Seite stellen lassen. Klimmer (50) injizierte sowohl tuberkulösen wie tuberkulosefreien Rindern eingedampfte Glyzerinbouillon, ohne irgend welche allgemeine oder lokale Reaktion zu erhalten.

Es ist nicht einzusehen, warum nicht auch das Tuberkulin unter Umständen in einem geschädigten Organismus eine toxische Wirkung entfalten könnte. Dies scheint in der Tat möglich zu sein. Statineano und Danielopol (53) setzten ein Trauma des Gehirnes durch Injektion eines Tropfens einer 10%igen Tuberkulinlösung oder einer physiologischen Kochsalzlösung oder auch durch einen einfachen Einstich und beobachteten, daß nach 5 bis 6 Tagen eine einmalige subkutane Tuberkulininjektion von 1 cm³ einer 1%igen Lösung, die also an sich unfähig wäre, eine Reaktion auszulösen, beim traumatisierten Tiere eine Temperatursteigerung erzeugte. Die Sensibilisierung hielt sich eine Zeitlang. Die Autoren betonen, daß es zu ihrer Erzeugung absolut unnötig ist, bei der zerebralen Schädigung die spezifische Tuberkulinlösung zu benutzen. Ihre Beobachtungen erstrecken sich über mehr als 100 Meerschweinchen.

Gesunde Individuen können mehrere Kubikzentimeter Tuberkulin reaktionslos vertragen, wenn es auch sicher für den Gesunden eine Grenze gibt, bei der das Tuberkulin, wie jede andere

pharmakologische Substanz, eine Giftwirkung entfaltet; dabei sind aber dann nicht mehr die Bedingungen einer spezifischen Reaktion, sondern nur die einer allgemeinen Vergiftung gegeben.

Es möge hier eingeschaltet werden, daß bei Menschen und Tieren eine Reaktion nach Tuberkulininjektion bei Aktinomykose, Lymphadenie, Karzinom, Syphilis und Lepra auftreten kann [Preisich und Heim (6), Mettetal (38), S. 76, Escherich (51), S. 417]. Diese Vorkommnisse sprechen nicht gegen die Spezifität der Tuberkulinreaktion. Mettetal selbst fand bei heriditär luetischen Kindern nie eine Reaktion, außerdem kann es sich ja bei den angeführten Fällen sehr wohl um Kombination zweier Krankheiten gehandelt haben. Beim Erwachsenen würde schon die Häufigkeit der Tuberkulose genügen [nach Naegeli (52) beim Erwachsenen 97%], um diese Befunde zu erklären. Die Reaktion bei Leprakranken verläuft klinisch etwas anders als bei Tuberkulösen [Gruppenreaktion, Preisich und Heim (6)].

Ähnliche Erfahrungen wie mit der subkutanen Injektion verschiedener Stoffe sind mit ihrer kutanen Impfung gemacht worden. Pickert und Löwenstein (18) sahen mit 4%iger Glyzerinbouillon, die auf die Konzentration des Tuberkulins eingeengt war, bei 16 Patienten keine Erscheinungen auftreten. Hamburger (33), S. 24, der ähnliche Versuche mit 4% auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingeengter Glyzerinbouillon anstellte, fand, daß bei Gesunden bei Injektion von konzentrierter, 10fach oder 100fach verdünnter Bouillon die Stichreaktion fast ebenso stark auftritt wie mit konzentriertem, 10- oder 100fach verdünntem Tuberkulin und schließt daraus, daß die Stichreaktion, die auch bei Gesunden nach Injektion konzentrierten Tuberkulins auftritt, auf Rechnung von Glyzerin, Extraktivstoffen und Salzen zu setzen ist, die im Tuberkulin enthalten sind. Bauer (137) konnte bei Impfung mit Pferdeserum niemals eine der Pirquetschen ähnliche Kutanreaktion erzeugen. Während auch stark verdünntes Tuberkulin noch Reaktionen erzeugen kann, versagt schon 10fach verdünntes Pferdeserum in vielen Fällen. Andere Autoren führten Impfungen mit Bakterientoxinen verschiedener Art aus. So fand Tezner (54) eine Gleichförmigkeit der Reaktion bei Impfung mit Colitoxin und Tuberkulin; mit Choleravakzine und Albumosenpeptongemisch hingegen erhielt er nur wenige positive Reaktionen, und diese nur bei positiver Pirquetscher Reaktion. Dies widerspricht nach Tezner einer streng spezifischen Reaktion, wenn auch im klinischen Sinne die Pirquetsche Reaktion tatsächlich spezifisch ist, da sie nur bei Tuberkulösen vorkommt. In der Pirquetschen Reaktion soll nach Tezner eine erhöhte Reaktionsfähigkeit gegen die Proteine sämtlicher Bakterien, mit denen der Körper derzeit infiziert ist, ihren Ausdruck finden.

Nach Rollys (55) Untersuchungen reagieren 43 bis 83% Erwachsene und Kinder bei Impfung mit anderen Bakterientoxinen (Dysenterie-, Typhus-, Paratyphus-, Pyozyaneus-, Choleratoxin). Bei Säuglingen (6 Fälle) ist der Ausfall der Reaktion negativ. Auch im Fieber verläuft sie oft negativ, während sie in der Rekonvaleszenz

positiv wird. Während der Tuberkulinkur nimmt die Reaktionsfähigkeit auf sämtliche Toxine ab. Bei Schädigung der Haut durch Reizung ist die Reaktionsfähigkeit herabgesetzt. Ähnliches ist auch vom Tuberkulin bekannt. Versuche an aktiv hyperämisierter Haut [Schläpfer (56)] haben ergeben, daß die Hyperämie einen hemmenden Einfluß auf das Zustandekommen der Kutanreaktion ausübt. Schon bei 6- bis 10stündiger aktiver Hyperämie (erzeugt durch Senfpflasterapplikation während 20 Minuten) fällt die Reaktion sehr schwach aus; dauert die Hyperämie 24 bis 48 Stunden, so ist höchstens ein schmaler, roter Hof ohne Papelbildung bemerkbar. Eine schwache Kutanreaktion kann also durch rein örtliche Veränderungen der Haut bedingt sein, durch eine variierende Fähigkeit, auf Entzündungsreize zu reagieren (Schläpfer), und die kutane Überempfindlichkeit folgt anderen Gesetzen als die allgemeine (Rolly). Vielleicht kann man mit Schläpfer sagen, daß der Kutanreaktion allgemeine und spezifische biologische Momente zugrunde liegen (was übrigens von manchen Autoren auch von der subkutanen Injektion angenommen wird).

Den Beobachtungen Schläpfers möchte ich solche von Aronade (57) gegenüberstellen. Durch Stauung gelang es Aronade, kapilläre Blutungen in die positiven Impfpapeln zu erzeugen, die sie deutlicher hervortreten ließen, während die Kontrollstellen und negativen Impfstellen unverändert blieben. Vielleicht handelt es sich hierbei um eine Steigerung des entzündlichen Prozesses durch Stauung. Mir scheint nur ein scheinbarer Gegensatz zwischen Schläpfers und Aronades Beobachtungen zu bestehen. Handelt es sich doch in dem einen Falle um aktive, in dem andern um passive Hyperämie, wobei die Bedingungen des Stoffaustausches, der örtlichen Vorgänge in den Geweben durchaus nicht gleichzusetzen sind. Im zweiten Falle sind die Stoffwechselvorgänge verlangsamt, der Kontakt zwischen Blut und Gewebe ein innigerer und ausgiebigerer. Außerdem machte Schläpfer seine Versuche an vorher hyperämisierter Haut, Aronade hingegen legte am 2. Tage nach der Impfung die Stauungsbinde an. Schläpfer kombinierte Entzündung und Impfung, Aronade entzündliche Impfreaktion und Stauung, was zwei wesentlich verschiedene Versuche sind.

Dies alles aber beweist noch nicht, daß die Pirquetsche Reaktion nicht spezifisch ist oder, wie v. Pirquet (134) sich äußert: „daß der Mensch auf verschiedene bakterielle Gifte ohne vorherige Infektion mit denselben Mikroorganismen Kutanreaktion zeigt, erlaubt nicht den Schluß, daß auch die Tuberkulinreaktion bei nicht Tuberkulösen eintreten kann". Um dies festzustellen, müßte nach Rolly zuerst bewiesen werden, daß durch eine nichtspezifische Injektion in einem nichttuberkulösen Organismus eine vorher negative Kutanreaktion positiv wird. Wohl können nach den Experimenten von Sorgo (58), für den die kutane Tuberkulinreaktion nicht der Ausdruck von Immunitätsvorgängen ist, sondern abhängig ist von einem nicht spezifischen allergischen Zustand der Haut, Toxinreaktionsstellen unter Tuberkulinwirkung wieder aufflackern, aber

auch er hat Rollys Forderung nicht erfüllt: Bisher sind Tuberkulinreaktionsstellen nur unter der Wirkung von Tuberkulin in einem latent oder aktiv tuberkulösen Organismus wieder reaktionsfähig geworden.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß wir noch weit davon entfernt sind, etwas Präzises über den Vorgang bei der Tuberkulinreaktion aussagen zu können, und daß wir vom theoretischen Standpunkt aus ihre Spezifität nicht einwandfrei beweisen können. Trotzdem gewisse Tatsachen festgestellt worden sind, wie z. B. die Existenz von Antikörpern, so bewegen wir uns immer noch in Hypothesen, was den Charakter und die Rolle dieser Antikörper betrifft. Das Experiment lehrt, daß manche dieser Hypothesen einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit haben; wir dürfen uns aber niemals über die Kompliziertheit biologischer Phänomene hinwegtäuschen und nicht vergessen, daß wir mit unseren Methoden vorläufig nicht imstande sind, solche Phänomene ganz zu überblicken, sondern daß eine Fülle feiner Beziehungen und vielgestaltiger Vorgänge sich unserer Beobachtung heute noch entzieht. Wir sind daher gezwungen, nach den Ergebnissen der praktischen Erfahrung zu fragen und nach dem Verhältnis dieser Erfahrung zu theoretischen Erwägungen.

Fragen wir zunächst nach den Ergebnissen der Tuberkulinreaktion bei Tieren. Was die Kutanreaktion betrifft, so hat sich herausgestellt, daß sie beim Tier so gut wie unbrauchbar ist. Daß sie beim Meerschweinchen zur Feststellung einer Tuberkulose völlig ungeeignet ist, erkannten schon 1907 Joannovics und Kapsammer (49); alle Tiere zeigten einen uncharakteristischen Schorf). 1908 machten Levi (60) und Wolff (61), letzterer an Kaninchen und Meerschweinchen, die gleichen Erfahrungen. Auch beim Rinde versagt die Kutanreaktion bei einem gewissen Prozentsatz tuberkulöser Tiere. [Römer und Joseph (62), Klimmer (50)]. Römer und Joseph suchen diese Abweichung von den Beobachtungen am Menschen durch die schlechtere Resorptionsfähigkeit, vielleicht auch durch die schlechtere Vaskularisation der Rinderhaut zu erklären. Joannovics und Kapsammer heben eine verschiedene Empfindlichkeit der verschiedenen Tiergattungen gegen Tuberkuleinverleibung hervor, wodurch erklärt würde, warum die Kutanreaktion bei einer Gattung völlig, bei der andern nur in einem gewissen Prozentsatz versagt. Martin (63) äußert sich in ähnlichem Sinn und hält die Haut des Rindes für weniger tuberkulinempfindlich als die des Menschen (S. 44). Ebenso unsicher wie die Kutanreaktion ist nach verschiedenen Autoren die Konjunktivalreaktion [Levi, Wolff, Martin, Römer und Joseph; Klimmer (brauchbar nur bei Rindern, Pferden und Hunden)].

Sehr wertvolle Resultate hingegen liefert die subkutane Injektion (Levi, Volff, Klimmer, Martin, Römer und Joseph). Nach Klimmer 50), S. 140, ist sie ein vorzügliches Diagnostikum bei Säugetieren, Pferden, Rindern, Schafen, Schweinen, Hunden und Meerschweinchen (versagt aber beim Hausgeflügel) und man muß an ihrer Spezifität festhalten. Nach Martin (63) fallen Fehlresultate

kaum ins Gewicht. Römer und Joseph (62) schließen aus Untersuchungen an Tausenden von Rindern, daß im Prinzip eine positive Reaktion das Vorhandensein von Tuberkulose, eine negative Reaktion das Fehlen von Tuberkulose beweist, unter Beachtung von Ausnahmemöglichkeiten, die man im Auge behalten muß.

Römer und Joseph (62) heben die Vorzüge einer andern Methode hervor, die dasselbe leistet, wie die subkutane Injektion, aber den Vorteil genauester Dosierung und gleichmäßiger Resorption hat, der Intrakutanmethode. Aus den Sektionsergebnissen von Joseph (22) und Martin (63) geht hervor, daß sie fast absolut zuverlässig ist. Unter 153 injizierten Tieren — 103 Schweine, 50 Rinder — hat Martin nur ein Fehlresultat zu verzeichnen [vgl. auch Römer und Joseph (62), S. 440]. Klimmer hingegen [(50), S. 454] kommt bei Rindern auf 20 bis 30% Fehlresultate und hält auch die diagnostische Bewertung für nicht ganz leicht, da auch bei tuberkulosefreien Rindern Schwellung vorkommen kann. Beim Meerschweinchen hält er die Methode für ein sehr sicheres diagnostisches Hilfsmittel.

Aus den Mitteilungen der verschiedenen Autoren geht hervor, daß beim Tiere zwischen dem Ausfall der Tuberkulinreaktion, abgesehen von der Kutanreaktion und Konjunktivalreaktion, und dem Ergebnis der Sektion eine auffallende Übereinstimmung herrscht, die in hohem Maße für die Spezifität der Tuberkulinreaktion spricht. Wie Römer und Joseph (62) hervorheben, liegt die Frage praktisch so, daß Mensch und Rind im nichttuberkuloseinfizierten Zustand gegen die größten anwendbaren Dosen unserer Handelstuberkuline ganz unempfindlich sind. Nach Wolff (61) vertragen auch gesunde Meerschweinchen 2 cm³ ganz reaktionslos, im Gegensatz zu Joseph [(22), S. 470], der nach Tuberkulininjektion von 0·25 cm³ bei gesunden Meerschweinchen Temperatursteigerungen beobachtete, wobei es sich aber nicht um die Wirkung desselben Giftes zu handeln braucht, das bei tuberkulösen Tieren die charakteristische Tuberkulinreaktion hervorruft [Römer und Joseph (62), S. 430].

Betrachten wir nun den Ausfall der Tuberkulinreaktion beim Menschen und vergleichen ihn mit den Sektionsergebnissen so kommen wir zu ähnlichen Resultaten wie beim Tiere. v. Pirquet selbst verfügte 1908 schon über ein Material von 200 Sektionen. Diese Sektionen bestätigten die Annahme der Spezifität der Kutanreaktion vollauf. Ganghofner (65) machte im selben Jahre an 60 Obduktionen die gleichen Erfahrungen. Sehr lehrreich sind ferner Zusammenstellungen von Silvio v. Ruck (66), der aus der Literatur 263 Sektionskontrollen der Pirquetschen Reaktion gesammelt hat. Sieht man von 23, teils kachektischen, teils kurz vor dem Exitus geimpften Fällen ab, so bleiben 240 Fälle übrig, die intra vitam positiv reagierten, und von denen sich 229 = 95·4% bei der Sektion als tuberkulös erwiesen.

Unter den von Radziejewski (67) veröffentlichten vergleichenden Untersuchungen über den Ausfall der Pirquetschen Reaktion und Sektion an 366 Fällen befinden sich nur 9 Falsresultate, für die sich übrigens leicht eine Erklärung findet. Abgesehen von 5 kurz vor

dem Exitus geimpften Fällen, die nicht mehr reagierten, hat Radziejewski über 4 Fälle zu berichten, die intra vitam positiv reagiert hatten und bei denen trotzdem die Sektion negativ ausfiel. V. Pirquet (68) und Ganghofner (65) hatten unter ihrem Material auch je einen solchen Fall zu verzeichnen, desgleichen Engel und Bauer (69), Reuschel (70) und Brückner (71), Ch. Behrend (72) (2 Fälle), Pal Lucacs (73) (3 Fälle). Untersuchen wir diese Fälle genauer, so finden wir, daß in den meisten eine vollständige pathologisch-anatomische Untersuchung, d. h. einschließlich der mikroskopischen Untersuchung und des Tierversuches nicht stattgefunden hat, so bei Pirquet, Ganghofner, Radziejewski, Ch. Behrend, oder daß über mikroskopische Untersuchung oder Tierversuch, wie in den Fällen von Pal Lucacs und von Engel und Bauer, nichts vermerkt ist.

Auf den Ausfall des Tierversuches muß noch besonderes Gewicht gelegt werden. Weichselbaum und Bartels (74) stellten eine Latenz von Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen fest — eine Latenz, die gar nicht immer kurz zu sein braucht — und zwar stellten sie ihre Tierversuche nur an solchen Fällen an, bei denen bei der genauesten makroskopischen pathologisch-anatomischen Untersuchung kein Anhaltspunkt für Tuberkulose gefunden wurde. In 8 Fällen, in denen auch die mikroskopische Untersuchung negativ blieb, war trotzdem der Tierversuch positiv. (Vgl. auch Harbitz, Untersuchungen über die Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitung der Tuberkulose, Christiania 1905.) Auch nach L. Rabinowitsch (75) ist das Vorkommen latenter virulenter Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen ohne pathologischen Befund nicht allzu selten. Wie lange das der Fall sein kann, ist nach L. Rabinowitsch eine Frage, die experimentell kaum zu lösen ist.

Diesen Beobachtungen stehen aber andere gegenüber, die erwähnt werden müssen. So betonte Joest (145) neuerdings, daß er eine Latenz von Tuberkelbazillen in den Lymphdrüsen experimentell mit Kulturen von mittlerer Virulenz infizierter Meerschweinchen niemals beobachtet habe, sondern, daß nach einer Inkubationszeit von 24 bis 48 Stunden schon kleinste aus Epitheloidzellen bestehende tuberkulöse Herdchen vorhanden waren. Joest glaubt auch, daß ausgedehntere Untersuchungen am Menschen und an Tieren, die gegen die tuberkulöse Infektion weniger empfindlich sind, wie z. B. Kaninchen, ähnliche Resultate ergeben werden. Wir sehen also, daß die Frage der Latenz der Tuberkelbazillen noch nicht geklärt ist. Aber auch wenn Joests Untersuchungen sich bestätigen, wird der Tierversuch sehr wichtig bleiben, da es immer feinste Erkrankungsherdchen geben wird, die auch einer ausgedehnten und gewissenhaften mikroskopischen Untersuchung entgehen können.

Ob der Erklärungsversuch Pollaks (76) für den oben erwähnten Fall von Engel und Bauer, in dem die Papeln überdies klein gewesen sein sollen, richtig ist — er nimmt die Möglichkeit einer traumatischen Reaktion bei der größeren Vulnerabilität der Säuglingshaut an —, mag dahingestellt bleiben. Eine vorübergehende Wund-

reizung beim Säugling, die nach wenigen Stunden auftritt, erwähnt auch Aronade (77). Morgenroth (78) faßt den erwähnten Fall, der ein 8 Monate altes Kind betrifft, nicht als beweiskräftig auf und sagt ausdrücklich, er würde es seinen Erfahrungen nach nicht wagen, bei positivem Pirquet und negativer Sektion Tuberkulose auszuschließen. Auch bei sorgfältiger Sektion kann ein kleiner tuberkulöser Herd übersehen werden [Reuschel (70), Behrend (72)]. Reuschel (70) betont, daß bei chronischer Leukämie — um einen solchen Fall handelte es sich bei ihm — bei der Unzahl intumeszierter Drüsen eine verkäste Drüse sich dem Auge entziehen kann.

Die Unvollständigkeit der pathologisch-anatomischen Untersuchung erklärt zum Teil auch Differenzen, die sich ergeben, wenn wir die Häufigkeit des positiven Ausfalles der Kutanreaktion mit der Häufigkeit der Tuberkulose, wie sie aus Sektionsergebnissen berechnet wurde, vergleichen. Hierzu kommt noch, daß nur ein gewisser Prozentsatz der Sektionen mit spezieller Berücksichtigung der Tuberkulose gemacht wurde, und daß die Tuberkulosehäufigkeit je nach dem Milieu stark schwankt; ferner, daß die Reaktionsfähigkeit bei schwer kachektischen Kindern und solchen, die von Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa und anderen Erkrankungen befallen sind, gegen Ende des Lebens häufig erlischt. Endlich muß berücksichtigt werden, daß man aus Erfahrungen, die an Sektionsmaterial gewonnen sind, nur mit Vorbehalt Schlüsse auf die Gesamtheit der Lebenden ziehen darf, da das Sektionsmaterial überwiegend bestimmte soziale Schichten betrifft und selbst aus diesen noch eine Auslese darstellt. So zeigt sich, wenn man die Resultate von Pirquets an 988 klinisch verdächtigen und unverdächtigen Kindern von 0 bis 14 Jahren mit den Tabellen Hamburgers (33) über die Häufigkeit der Tuberkulose bei den obduzierten Kindern vergleicht, daß ungefähr bis zum 5. bis 6. Jahre die Prozentzahlen von v. Pirquet hinter denen Hamburgers zurückbleiben. Vergleicht man die von Bandelier und Roepke (32) nach verschiedenen Statistiken für das erste Lebensjahr zu 1 bis 5% berechnete Durchschnittszahl der positiven Kutanreaktion mit den Angaben verschiedener Autoren verschiedener Länder über die Häufigkeit der Tuberkulose, so findet man in einigen Fällen Übereinstimmung, in anderen weitgehende Schwankungen. Annähernde Übereinstimmung ergibt sich mit Hutinel (79), II, S. 18, der 1900 eine Tuberkulosehäufigkeit von 5% im ersten Lebensjahre (24% im zweiten) verzeichnet, mit Schloßmann (80) 6·8%, mit Stirnimann (81), 7·1% (591 Sektionen des ersten Jahres), Holt (82) 8% (unter $2^1/_2$ Jahren). Viel größere Prozentzahlen hingegen bringen z. B. Hamburger und Sluka (83), 15% im ersten, 42% im zweiten Jahre, Albrecht (84), 14·6% im ersten Jahre (1300 Sektionen des ersten Jahres).

Der Unvollständigkeit der pathologisch-anatomischen Untersuchung dürfte man eine Unvollständigkeit der klinischen Prüfungsmethoden gegenüberstellen, die ihrerseits manche Differenzen erklärt. Eine Pirquetsche Reaktion ist nur dann als sicher negativ anzu-

sehen, wenn sie zweimal negativ ausgefallen ist. Eine vorhandene, schwache Überempfindlichkeit wird, wie wir gesehen haben, durch eine zweite Impfung gesteigert und kann infolgedessen bei der Wiederholung der Pirquetisierung zur Reaktion führen. Über die Zahl der Impfungen machen aber viele Autoren leider keine Angaben. Was unsere Erfahrungen betrifft, so bestätigte die pathologisch-anatomische Untersuchung in allen zur Obduktion gekommenen Fällen den positiven Ausfall der Pirquetschen Reaktion. Ihr negativer Ausfall fand in allen Fällen, bis auf eine Ausnahme, auf die wir noch zurückkommen werden, genügende Erklärung im Zustand des Kindes.

Was die subkutane Injektion betrifft, so befindet sich unter den schon erwähnten Zusammenstellungen von Silvio v. Ruck (66) auch eine Tabelle mit 65 Sektionsergebnissen von 8 Autoren, bei welchen in 61 Fällen die Sektion die intra vitam positive subkutane Reaktion bestätigte. Von den 4 übrigen Fällen waren 3 kachektische Fälle, in einem Falle war nur eine kleine Dosis injiziert worden.

Binswanger (85) verfügt über 42 Sektionsbefunde. 41 zeigten Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Subkutanreaktion, ein einziger Fall, der im Alter von 5 Wochen auf 0·01 g nicht reagiert hatte, erwies sich nach weiteren 2 Monaten bei der Sektion als tuberkulös. Nach Binswanger erlaubt uns das Tuberkulin nicht eine in den ersten Lebenswochen erfolgte Infektion festzustellen. Noch ein anderer Fall Binswangers scheint diese Auffassung zu stützen (S. 151). T. Gertrud reagierte im 3. Monat auch auf 0·01 g nicht, mit 15 Monaten aber fiel die subkutane Injektion bei jetzt klinisch nachweisbarer Tuberkulose positiv aus. Da das Kind nur 4 Tage von der an inzipienter Tuberkulose erkrankten Mutter gepflegt worden war, in der Milch sich keine Tuberkelbazillen befanden und auch bei der Pflegefrau später kein einziger Anhaltspunkt für Tuberkulose vorhanden war (auch der Bodenstaub war frei von Tuberkelbazillen), so liegt es nahe, an eine kongenitale Tuberkulose zu denken, trotz deren Bestehen in den ersten Lebenswochen die Tuberkulininjektion negativ ausgefallen wäre.

Binswanger (85), S. 150, sieht im Tuberkulin ein Reagenz für die tuberkulöse Erkrankung, nicht aber für die tuberkulöse Infektion. Dieses Wort scheint mir nicht glücklich gewählt und auch nicht ganz richtig. Es scheint beim jungen Säugling in der Tat ein längerer Zeitraum zur Bildung von Reaktionskörpern nötig zu sein als beim älteren Kinde [wissen wir doch auch, daß in den ersten Lebenswochen eine Serumanaphylaxie so gut wie ganz fehlt, Moro (24), S. 59]. Die Tatsache dieser Reaktionsunfähigkeit aber schließt das Bestehen der Erkrankung an Tuberkulose nicht aus, um so mehr, als die ersten Manifestationen dieser Erkrankung in Vorgängen bestehen, die sich unserer Beobachtung ganz entziehen. Es dürfte schwer sein, hier eine Grenze zwischen tuberkulöser Infektion und tuberkulöser Erkrankung ziehen zu wollen. Aber auch für das spätere Kindesalter trifft Binswangers Auffassung nicht zu. Im späteren Kindesalter ist die positive Tuberkulinreaktion kein Beweis einer Erkrankung an Tuberkulose, da ja auch völlig geheilte Tuberkulose

eine Reaktion gibt [vgl. Moro (86), S. 49, und Oppert (1): "La cuti-réaction indique la toxi-infection tuberculeuse, non la maladie"]. Mir scheint es richtiger, nicht von tuberkulöser Infektion und tuberkulöser Erkrankung zu sprechen, sondern nach Naunyn von Infektion und Infekt [zitiert nach Petruschky (31), S. 577].

Mettetal (38) bringt 18 Sektionen, die mit den Injektionsresultaten übereinstimmten. Zwei seiner Fälle sind besonders lehrreich. Sie betreffen ein Zwillingspaar von 6 Monaten, Kinder tuberkulosefreier Eltern; beide Kinder husteten und waren abgemagert. Marguerite P. reagierte auf 0·0001 g Tuberkulin, die Sektion ergab eine Miliartuberkulose der Lungen, der Leber und Milz und Verkäsung der Mediastinaldrüsen. Jeanne P., die am Anus breite Kondolyme hatte, reagierte nicht, ihr Befinden besserte sich und sie wurde in befriedigendem Zustande entlassen.

Allerdings gibt es auch Autoren, die nach positiver Tuberkulininjektion bei der Sektion keine makroskopischen oder mikroskopischen Zeichen einer Tuberkulose fanden; so z. B. Reiche (46). Gerade in den von Reiche beschriebenen Fällen aber wäre der Tierversuch ein wertvolles Hilfsmittel zu ihrer völligen Klarlegung gewesen. Reiche spricht S. 325 die Ansicht aus, daß die Tuberkulininjektion auch bei nicht tuberkulösen Säuglingen positiv ausfallen könne, und daß Tuberkulin bei elenden herabgekommenen Kindern lediglich als Toxin wirke; diese Behauptung müßte erst noch durch eine erschöpfende pathologisch-anatomische Untersuchung bestätigt werden. Daß solche Säuglinge auch auf eine geringste Nahrungsänderung mit einer Allgemeinreaktion antworten, beweist nicht, daß dies auch nach Tuberkulininjektion der Fall sein müßte. Eine, wenn auch noch so geringe Nahrungsänderung bedeutet, eine schwere Belastung des geschädigten Stoffwechsels, die subkutane Einverleibung von Tuberkulin trifft zunächst ein Zellgewebe, das an sich nicht gereizt ist, sondern dessen Reaktions- und Resorptionskraft herabgesetzt ist. Und wenn es auch experimentell festgestellt ist, daß das Tuberkulin eine Toxinwirkung entfalten kann, so lehrt doch die Erfahrung, daß gerade schwer geschädigte Kinder auf Tuberkulin nicht reagieren.

Da wir alle Fälle, bei denen wir subkutane Injektionen vornahmen, mit größter Vorsicht ausgewählt, vor allem alle, auch fieberfreien schwereren oder deutlich progredienten Fälle ausgeschlossen haben, so verfügen wir über keine vergleichenden Resultate der subkutanen Injektion und Sektion.

Außer der Sektion bestätigt auch die klinische Erfahrung die Spezifität der Tuberkulinreaktion. Besonders wichtig sind in dieser Hinsicht die an Neugeborenen gemachten Beobachtungen. Schreiber (87) injizierte 40 Neugeborenen Dosen bis zu 5 cgr Tuberkulin subkutan, ohne irgend welche Erscheinungen auftreten zu sehen. Nach Bondy (88), der 350 Kinder vom 2. bis 4. Lebenstage untersuchte, reagieren Neugeborene auf die kutane Einverleibung von Tuberkulin nicht, während 71% der Mütter einen positiven Ausfall der Reaktion zeigten. Bei klinisch Tuberkulosefreien fanden Feer [(89), 2000 Fälle] und v. Pirquet (90) von 0 bis 6 Monaten keine Reaktion, von 7 bis

12 Monaten in 3% der Fälle. Bandelier und Roepke (32) zitieren einen Fall von Tamajo-Longo, der mit 52 Tagen positiv reagierte. Wir konnten ein Kind beobachten, S. F., J.-N. 1354, 1911/1912, das mit nicht ganz 3 Monaten positiv reagierte. Die Seltenheit dieser Beobachtung positiver Art erklärt sich zum großen Teil dadurch, daß im frühesten Kindesalter die meisten Menschen noch tuberkulosefrei sind. Scheltema (Groninger) (91) findet im ersten Jahr 4% positive Reaktion bei den Kindern, die das Krankenhaus aufsuchen.

Die meisten Autoren nehmen auf Grund ihrer Erfahrungen an, daß der positive Ausfall der Pirquetschen Reaktion beim Säugling ein sicheres Zeichen einer aktiven Tuberkulose ist. Engel und Bauer dagegen (69) halten den positiven Ausfall der Pirquetschen Reaktion beim Säugling für nicht absolut beweiskräftig. Unter 18 Säuglingen fanden sie 6mal positiven Pirquet, 4mal bei Kindern, die sich leidlich weiter entwickelten, und bei denen auch die subkutane Injektion negativ ausfiel (3 Kinder waren einige Monate alt, ein Kind war ein 14tägiges Ammenkind). In solchen Fällen kann nur der weitere Verlauf entscheiden, wie die Autoren richtig bemerken. Auch in 3 Fällen „aspezifischer Überempfindlichkeit" von Bernheim-Karrer (92) möchte man die Frage aufwerfen, ob sie ganz einwandfrei sind. Erstens darf man sich fragen, ob Kinder mit allgemeinen Ekzemen überhaupt nicht Veranlassung zu Täuschungen in der Beurteilung der Reaktion geben können. Wir haben kürzlich bei einem Mädchen vereinzelte, ältere Impetigopusteln mit zentralem Schorf gesehen, die in ihrem Aussehen und in ihrer Anordnung kräftigen Pirquetschen Reaktionen täuschend ähnlich sahen. In dieser Hinsicht gibt auch ein von Péhu [(93), S. 516] zitierter Fall Carnots zu denken. In der Nachbarschaft eines Erythema nodosum erzeugte die Intradermoreaktion eine typische Papel von Erythema nodosum, auf der freien Bauchhaut dagegen blieb sie völlig negativ. Zweitens spricht eine gute Weiterentwicklung auch bei Säuglingen nicht absolut gegen Tuberkulose, da die Prognose, wie Hahn (94) neuerdings betonte, lediglich von der Lokalisation abhängt und nicht schlecht ist, solange die Schranke des abgegrenzten Herdes (Drüse usw.) nicht durchbrochen wird.

Was nun die Angaben über die Resultate der Tuberkulinreaktionen bei älteren Kindern und Erwachsenen betrifft, so wollen wir zunächst Hamburger ([33), S. 22] erwähnen, nach dem tuberkulosefreie Kinder Dosen von 100 bis 1000 mg Tuberkulin völlig reaktionslos vertragen. Pirquet (64) konnte die Zuverlässigkeit der Kutanreaktion 1908 schon an einem großen Material von 1600 Fällen nachweisen. Ganghofner (65) fand bei 462 klinisch nicht Tuberkulösen 38%, bei 90 klinisch Tuberkulösen 91% positive Reaktionen. V. Ruck (66) stellte 2192 Fälle von 29 Autoren zusammen. Klinisch Tuberkulöse reagierten in 84·4%, klinisch Verdächtige in 65%, klinisch nicht Verdächtige inklusive Kinder in 29·8% Fällen.

Außer dem Sektionsbefund und der klinischen Beobachtung spricht nach Ziegler (95) und anderen auch die Struktur der Impfpapel für die Spezifität der Reaktion. Sie besteht aus Epitheloid- und

Rundzellen und einer wechselnden Anzahl von Elementen vom Typus der Langhansschen Riesenzellen, hat also die Struktur eines typischen Tuberkels. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß auch über die pathologische Anatomie der Impfpapel keine übereinstimmenden Berichte vorliegen. So beschreiben französische Autoren wie Ferrand-Lemaire (96) und Oppert (1) im Verein mit Rubens-Duval eine einfache Mononukleose ohne Epitheloid- und Riesenzellen. Ziele r (141) erklärt diese abweichenden Befunde dadurch, daß verschiedene Stadien des Prozesses untersucht wurden. Bemerkenswert ist, daß bei Impfung mit Glyzerin (96) Infiltrate der beschriebenen Art nicht auftraten; es zeigte sich vielmehr ein rein lokaler, mehr nekrotischer Prozeß ohne jede Fernreaktion.

Die klinische Erfahrung an Tuberkulösen und Tuberkulosefreien lehrt also, daß die Tuberkulinreaktionen praktisch als spezifische anzusehen sind, und kann das Wort P éhus [(93), S. 521] nur bestätigen: „Dans l'état actuel de nos connaissances nous ne sommes pas en droit de nier la spécifité des réactions."

Wir haben nun gesehen, daß die Tuberkulinreaktionen mit großer Sicherheit tuberkulöse Prozesse im Organismus aufdecken. Wir wissen aber auch, wie ungeheuer verbreitet die Tuberkulose ist und daß gerade die Tuberkulinreaktionen dazu beigetragen haben, bei klinisch völlig unverdächtigen Individuen latent gebliebene und oft schon längst inaktive tuberkulöse Herde festzustellen. Daraus ergibt sich eine zweite Frage, die ebenso wichtig ist, wie die Frage nach der Spezifität der Tuberkulinreaktionen, die Frage nach dem Verhältnis zwischen ihrem Ausfall und der Aktivität der Tuberkulose. Es wird zweckmäßig sein, hier die Säuglingstuberkulose und die Tuberkulose des späteren Kindesalters gesondert zu besprechen.

Im Säuglingsalter ist fast jede Tuberkulose eine aktive. Aus den Sektionsergebnissen Hamburgers und Slukas (83) geht hervor, daß Heilungsvorgänge in den ersten 2 Jahren überhaupt nicht, im dritten bis vierten Jahre in 10%, im fünften bis sechsten Jahre dagegen schon in 40% Fällen vorkommen. Von völlig inaktiven Fällen fanden sich im dritten bis vierten und fünften bis sechsten Jahre je ein Fall. Es ist wichtig, hier Heilungstendenzen, partielle und völlige Ausheilung auseinanderzuhalten. Heilungstendenzen und partielle Ausheilung können sehr wohl bei noch aktiver Tuberkulose auftreten, während eine abschließende Heilung völliger Inaktivität gleichzusetzen ist. Die Tabellen der beiden genannten Autoren berichten nur, in welchem Prozentsatz Heilungsvorgänge vorkamen, nicht aber, in welchem Prozentsatz abschließende Heilungen der Erkrankung vorhanden waren. In seiner „Allgemeinen Pathologie und Diagnostik der Kindertuberkulose" (33) bringt Hamburger Zahlen, die hinter den oben genannten ziemlich weit zurückbleiben. So findet er im dritten bis vierten Jahre nur 7% (gegen 10%), im fünften bis sechsten Jahre nur 10% Ausheilungen (gegen 40% im Jahre 1905), womit er Verkreidung und Verkalkung meint. Das mag zum Teil daran liegen, daß das zur zweiten Tabelle verwendete Material etwas größer ist

als das zur ersten Tabelle verwendete; im dritten bis vierten Jahre 102 gegen 80 Fälle, im fünften bis sechsten 38 gegen 29. Dazu kommt, daß merkwürdigerweise die Zahl der Fälle mit Heilungstendenz im umgekehrten Verhältnis zur Gesamtzahl der Fälle steht. Daher wohl die Differenzen. In den ersten zwei Jahren herrscht völlige Übereinstimmung.

Von Heilungsvorgängen bei Säuglingen berichten Schloßmann (97): Regenerationszeichen ohne Verkalkung bei einem 15monatlichen Kinde, Hohlfeld (98), über fibröse Umwandlungen bei einem 10- und einem 13monatlichen Kind, und zwar hat er nur Fälle untersucht, bei denen man schon makroskopisch auf eine Vermehrung des Bindegewebes schließen konnte, Ghon (99) über Abkapselung oder Induration in 3 Fällen des ersten Lebensjahres, darunter ein 4monatlicher Knabe; Aronade (100), Kapselbildung um einen verkästen Oberlappenherd bei einem 13monatlichen Kind, Engel (101), fibröse Umwandlungen bei einem Kinde von 14 Monaten, das mit Tuberkulin behandelt worden war. Auch nach Hahn (94) endet nicht jede im ersten Lebensjahr festgestellte Tuberkulose letal. Eine Heilungstendenz ist da. Aber auch Heilungen können schon bei Säuglingen vorkommen, wenn auch diese Fälle seltener sein dürften. So beschreibt Geipel [(102), S. 46, 82, 84] bei einem 6monatlichen an Miliartuberkulose verstorbenen Kinde Verkalkungen in Lunge, Lymphdrüsen und Milz, bei einem 8monatlichen feine Verkalkungen in den Bronchialdrüsen. In einem Falle von Engel [(101), S. 305], ein 12monatliches Kind betreffend, fanden sich in Lunge und Milz noch nicht erbsengroße verkalkte Herde neben aktiver Drüsen- und Knochentuberkulose. Küss [(103), S. 298] berichtet über einen miliaren, völlig verkalkten Lungenherd bei einem 11monatlichen Mädchen, ferner über einen teilweise verkalkten Lungentuberkel bei einem 15monatlichen Knaben. Von einem Falle völliger Ausheilung bei einem 2jährigen Kinde berichtet Maleterre [(104), S. 52]: In der Lunge des an Bronchopneumonie verstorbenen Kindes fand sich ein einziger linsengroßer verkalkter Tuberkel (außerdem noch eine verkäste Bronchialdrüse). Sehlbach (105) fand Verkalkung erst vom zweiten Jahre ab, und zwar in einem Siebentel seiner Fälle. Minski (106) schildert die Sektion eines 4jährigen Kindes, bei welchem die pathologisch-anatomische Untersuchung fibröse Tuberkel in der Lunge, den Bronchial- und Mesenterialdrüsen erwies; außerdem fand sich ein käsig-kreidiger erbsengroßer Lungenherd. Oppert [(1), S. 81] berichtet über die Sektion eines $4^1/_2$jährigen Kindes, bei welchem sich nur verkalkte Drüsen vorfanden.

Die angeführten Beispiele weisen darauf hin, daß Heilungstendenzen wohl häufiger, als es früher der Fall war, angenommen werden müssen, Ausheilungen aber beim Säuglinge und jungen Kinde immerhin selten sind und auch dann noch meist vereinzelt neben anderweitigen aktiven Herden bestehen. Wir haben somit das Recht, die Säuglingstuberkulose praktisch als eine aktive aufzufassen.

Wie verhalten sich nun die Tuberkulinreaktionen und zunächst speziell die Pirquetsche Reaktion zu der so gut wie immer aktiv verlaufenden Säuglingstuberkulose?

Aus allem, was wir bei Besprechung der Spezifität der Tuberkulinreaktionen gesagt haben, geht hervor, daß eine positive Kutanreaktion als ein sicheres Zeichen irgend eines tuberkulösen Herdes anzusehen ist und, wie wir eben sahen, im Säuglingsalter eines fast immer aktiven Prozesses. [Vgl. Bandelier und Roepke (32), Hamburger (33), Siegert (107), Feer (108), Morgenroth (78), Pollak (76) u. a.]

Über den negativen Ausfall der Pirquetschen Reaktion müssen wir hier noch einiges hinzufügen. Wir können uns Bandelier und Roepke [(32), S. 104] und Siegert (107) nicht anschließen, wenn sie behaupten, daß der negative Ausfall bei nicht kachektischen oder kurz ante exitum stehenden Säuglingen das Fehlen von Tuberkulose beweist. Hahn [(94), S. 562] weist in seiner Arbeit über die Prognose der Säuglingstuberkulose darauf hin, daß wiederholt Säuglinge in noch gutem Ernährungs- und Kräftezustand und die erst nach ein paar Monaten zugrunde gingen, eine negative Kutanreaktion gaben. Wir verfügen nur über einen Fall M. L., J.-N. 791, 1910/1911, der noch bei relativ gutem Allgemeinbefinden 34 Tage vor dem Exitus negativ reagierte, in allen anderen Fällen lieferte der Zustand des Kindes genügend Anhaltspunkte für den negativen Ausfall der Reaktion. Auch Hamburger [(33), S. 140 bis 143] bemerkt, daß man bei negativer Kutanreaktion die Diagnose Tuberkulose nicht ausschließen darf; desgleichen Pollak [(76), S. 375], der noch einige andere Autoren zitiert, die ähnliche Erfahrungen gemacht haben.

Was nun die Erklärungsversuche dieses Vorkommnisses betrifft, so meinen Moro (109) und Feer (108), daß diese Kinder noch nicht genügend Antikörper bilden konnten, sich also gleichsam im Inkubationsstadium der Überempfindlichkeit befinden, oder (Moro) daß der Säugling in seiner ersten Lebenszeit überhaupt ein schlechter Antikörperbildner ist. Da manche dieser Kinder aber auf die subkutane Tuberkulinreaktion reagieren, so scheint mir Rollys (55) Feststellung, daß die kutane Überempfindlichkeit anderen Gesetzen folgt als die allgemeine, auch hier vielleicht mit herangezogen werden zu dürfen. Es sei im übrigen hier nochmals betont, daß erst der negative Ausfall der zweiten Impfung maßgebend ist.

Nach dem zweiten Lebensjahre verschiebt sich das Verhältnis zwischen dem positiven Ausfall der Kutanreaktion und der Aktivität der Tuberkulose. Wenn auch Heilungen bis zum fünften und sechsten Lebensjahre relativ selten sind, so muß man doch mit der Möglichkeit einer inaktiven Tuberkulose rechnen und bei der Verwertung der positiven Kutanreaktion Vorsicht walten lassen. Nach dem zweiten Lebensjahre also zeigt die Pirquetsche Reaktion nicht mit Sicherheit eine aktive Tuberkulose an. Es frägt sich nun, ob sich aus dem Verlauf der Reaktion, aus ihrer Intensität, ihrer Dauer, dem Zeitpunkt ihres Eintrittes Schlüsse ziehen lassen, die auf eine aktive Tuberkulose hindeuten.

Aus der Intensität und Dauer der Reaktion läßt sich zurzeit noch nichts Sicheres betreffs der Aktivität der Tuberkulose sagen und wir sind heute noch nicht in der Lage, wie Wallerstein (110) meint, aus den verschiedenen Reaktionstypen entscheidende Folgerungen zu ziehen. v. Pirquet selbst fand, daß aktive Tuberkulosen im allgemeinen stärker reagieren [Papeln über 10 mm Durchmesser (64) S. 209]. Oppert [(1), S. 76] sah bei klinisch Tuberkulosefreien sehr intensive Reaktionen auftreten. Moro (86) findet in schweren Fällen kindlicher Tuberkulose eine Dauerreaktion, im Gegensatz zu den Beobachtungen Wolff-Eisners (30) an Erwachsenen, Hamburger [(33), S. 51] bei Tuberkulösen eine oft — nicht immer — größere Empfindlichkeit gegen Tuberkulin. Er hält die Kutanreaktion für relativ verläßlich zur Erkennung einer aktiven Tuberkulose, sie zeigt viele, aber nicht alle inaktiven Tuberkulosen an. Bandelier und Roepke [(32), S. 22] sehen in der großen Intensität und dem langsamen Schwund der Reaktion eine Aufforderung zu einer eingehenden Untersuchung. Sie beobachteten eine schnell auftretende, starke, anhaltende Reaktion in wenig günstigen Fällen, während Wolff-Eisner (30) eine schwache, rasch vorübergehende „Schnellreaktion" bei Manifesttuberkulösen beschreibt, ebenso Wallerstein (110), ohne jedoch den „Schnelltypus" näher zu charakterisieren. Oppert [(1), S. 75, 112] beobachtete eine leichte Spät- und Dauerreaktion bei torpider oder latenter Tuberkulose. Grüner (111) schließt aus seinen Untersuchungen an 400 Kindern, darunter 181 zwischen 0 bis 2 Jahren, daß ein Schluß aus der Intensität und Dauer der Reaktion auf die Art des Prozesses nicht erlaubt ist. So gaben klinisch unverdächtige Kinder oft intensive Reaktionen. Feer (108) machte ähnliche Beobachtungen, ebenso Ch. Behrend [(72), S. 29, 2000 Fälle der Heidelberger Kinderklinik]. Wir müssen uns diesen Beobachtungen anschließen.

Wir haben schon erwähnt, wie wichtig der Zustand der Haut für den mehr oder weniger starken Ausfall der Pirquetschen Reaktion ist (56), ein Umstand, der gerade bei der Tuberkulose mit ihrem stark variierenden Zustand der Haut, wie Roepke (112) richtig bemerkt, sehr in Betracht zu ziehen ist. Auch sollen „Skrofulöse" unter Umständen sehr stark reagieren. Nach v. Pirquet [(64), S. 209 und 113] findet man bei ihnen eine sehr intensive Reaktion, und „auch" ein Aufschießen lichenartigen Nebenefflorescenzen, sogenannte „skrofulöse" Reaktion. (Pirquet bemerkt übrigens, daß man durch Wiederholung der Reaktion auch bei inaktiv Tuberkulösen „skrofulöse" Reaktion erzeugen kann.) Andere Autoren erwähnen bei „Skrofulose" — die Bezeichnung exsudative Diathese wäre richtiger — eine sehr intensive Reaktion, ohne sich auf eine weitere Beschreibung einzulassen. So Engel und Bauer [(69), S. 170], Moro und Doganoff (114) bei 12 „skrofulösen" Kindern und Ch. Behrend (72). Reuschel (70) beschreibt lichenartige Knötchen im Umkreis der Papel bei stark reagierenden Kindern, Petruschky (31) Nebenpapeln bei „Skrofulose".

Dem stehen aber ganz abweichende Angaben anderer Autoren gegenüber. Grüner (111) findet, daß man nur ganz im allgemeinen

sagen kann, daß „skrofulöse“ Kinder stärker reagieren, und was speziell die sogenannte „skrofulöse“ Reaktion betrifft, so sahen sie Hertz und Thomsen (115) bei 228 „skrofulösen“ Kindern kein einziges Mal auftreten. Feer (108) fand 1908 nur in einem Fall von „Skrofulose“ eine dicht mit Knötchen besetzte Reaktion, beschreibt aber stecknadelkopfgroße Knötchen, die unter seinen 344 Fällen öfter auf oder in der Nähe der Impfstelle flüchtig auftraten. Nach unseren Erfahrungen gibt es ohne Zweifel exsudative Kinder, die sehr intensiv reagieren. So beobachteten wir an zwei Schwestern, Irma und Mathilde H., Nr. 46 und 47, 2 und 7 Jahre alt, markstückgroße Papeln, bei Mathilde H. mit strahlenförmiger Lymphangitis. In beiden Fällen bildeten sich um den zentralen Schorf durchscheinende konfluierende Bläschen. Interessant ist, daß bei Mathilde H. heute nach 6 Monaten deutliche Spuren der Reaktion noch bestehen. Andere exsudative Kinder wiederum unterscheiden sich durch ihre Reaktionsfähigkeit nicht von Kindern, die frei sind von Zeichen dieser konstitutionellen Erkrankung. Ein Aufschießen von Knötchen haben wir bis jetzt nicht beobachtet.

Was den verzögerten Eintritt der Reaktion betrifft, so stellte v. Pirquet die Vermutung auf, daß eine Latenz von mehr als 24 Stunden [(10), S. 113, torpide Reaktion, Eintritt noch nach 48 Stunden, selten später] vielleicht ein Zeichen einer klinisch unverdächtigen Tuberkulose sei, da er diese Spätreaktion öfter bei klinisch unverdächtigen Kindern auftreten sah, ebenso die Sekundärreaktion, die verspätete Reaktion an der ersten Impfstelle bei der zweiten Pirquetisierung. Auch Wolff-Eisner (30) betrachtet die Spätreaktion als Zeichen eines inaktiven Herdes, Oppert (1) als Zeichen einer latenten oder langsam progredienten Tuberkulose. Wallerstein (110) beobachtete eine Spät- und Dauerreaktion besonders bei klinisch Gesunden oder Suspekten. Nach Moro (86) darf man bei zweimaligem negativen Ausfall der Pirquetschen Reaktion im allgemeinen eine aktive Tuberkulose ausschließen. Aber auch hier darf nicht vergessen werden, daß lokale Umstände überhaupt eine große Rolle spielen, ferner, daß gerade stark progrediente Fälle von Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose, wenn sie überhaupt reagieren, oft eine schwache und verzögerte Reaktion geben. Erwähnt sei noch, daß Kögel (116) einzelne Fälle noch nach 4 bis 6 Tagen und später auf schwache Lösungen reagieren sah. Er empfiehlt daher, noch nach 10 bis 14 Tagen die Impfstelle zu besichtigen.

Der Vollständigkeit halber seien noch die Versuche von Ditthorn und Schultz (117) mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen erwähnt. Wenn auch bei klinisch Gesunden die Kutanreaktion mit Eisentuberkulin seltener positiv ausfällt als mit 25% Alttuberkulin, während bei sicheren inzipienten Fällen und Fällen im Mittelstadium völlige Übereinstimmung mit dem Alttuberkulin herrscht, so läßt sich trotz der Untersuchung an mehreren hundert Fällen noch kein abschließendes Urteil darüber abgeben, ob in der Tat durch die Impfung mit Eisentuberkulin die aktive Tuberkulose sich von der inaktiven mit Sicherheit trennen läßt. Dasselbe gilt von

der Impfung mit abgestuften Tuberkulinkonzentrationen (vgl. die Arbeiten von Ellermann und Erlandsen, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 14, 16, 18). Zum Schlusse möchten wir noch ein Wort Ritters anführen, das Kögel (116) zitiert: „Die klinische Beobachtung gibt einen viel genaueren Aufschluß über Aktivität und Inaktivität, als durch irgend eine Tuberkulinreaktion möglich ist.“ Tausende von Erfahrungen lehren uns, daß dieses Wort zu Recht besteht, sowohl für die Pirquetsche Reaktion wie auch für die subkutane Injektion von Tuberkulin.

Für die Diagnose der Säuglingstuberkulose gilt das von der Pirquetschen Reaktion Gesagte auch für die subkutane Injektion von Tuberkulin. Es kann daher gleich das Verhältnis der subkutanen Tuberkulininjektion zur Aktivität der Tuberkulose überhaupt erörtert werden.

Koch (2) bestimmte als diagnostische Grenzdosis, bei der der tuberkulöse Organismus reagieren muß und der tuberkulosefreie nicht oder nur mit ganz leichten Symptomen, wie Gliederschmerzen, Mattigkeit usw., reagieren darf, die Dosis von 0·01 g Tuberkulin. Die meisten Autoren begnügen sich mit geringeren Maximaldosen und Bandelier und Roepke [(32), S. 57] sagen ganz richtig, daß man niemals mit mathematischer Genauigkeit eine Grenzdosis wird festsetzen können, da die Reaktion ein biologisches Phänomen ist, das auch von der Reaktionsfähigkeit des Organismus abhängt, der Konstitution, der örtlichen Reaktionsbedingungen. Es ist auch den beiden Autoren trotz jahrelanger Bemühungen nicht gelungen, aus der Grenzreaktionsdosis Schlüsse auf die Aktivität respektive Inaktivität der Tuberkulose zu ziehen. Nach Engel (101) reagieren ausgesprochene und progressive Tuberkulosen auf 0·0001 g und weniger und lassen sich schwer zur Toleranz bringen. Fälle, die 5- bis 6mal auf 0·0001 g reagierten, sind der Lungentuberkulose oder auch ausgedehnter Drüsentuberkulose dringend verdächtig. Schlüter (118) kommt, soweit sein Material es erlaubt (100 Injektionen an 30 Fällen), zu dem Schluß, daß auf kleine Dosen fast ausnahmslos aktiv Tuberkulöse reagieren, während latent Tuberkulöse oder völlig Unverdächtige darauf ausnahmslos nicht reagieren. (Seine Anfangsdosis für Erwachsene, 2 mgr, scheint mir aber etwas hoch!)

Nach Mettetal (38), Bandelier und Roepke (32), Binswanger (85) läßt sich aus der Höhe der Dosis, auf die eine Reaktion erfolgt, kein Schluß ziehen betreffs der Aktivität und des Stadiums der Tuberkulose. Binswanger erzielte bei seinen 261 Kindern die meisten Reaktionen mit 0·001 g, doch zitiert er ein Kind von 8 Wochen, das erst bei 10 mg reagierte und sich bei der Sektion als tuberkulös erwies.

Nach Bandelier und Roepke [(32), S. 58 bis 60], auch Escherich (51) und Volk (119) vertreten diese Ansicht, reagieren frisch Erkrankte vorwiegend auf kleine Dosen prompt; bei älteren und wenig aktiven Prozessen ist die Reaktion verschleppt. Aber es können auch mehrere und gesteigerte Dosen nötig sein, um eine aktive Tuberkulose zur Reaktion zu bringen, und überhaupt besteht keine

scharfe Grenze zwischen Aktivität und Inaktivität. Nach Reuschel (70) reagieren tuberkulöse Kinder meist auf 3 mg, während gesunde auch auf 8 mg noch nicht reagieren. Bei Tuberkulösen können aber unter Umständen 8 bis 10 mg nötig werden, um eine Reaktion zu erzeugen. Petruschky (31) hält eine Reaktion, die bei negativer Kutanprobe erst bei wiederholter Dosis von 5 bis 10 mg eintritt, mit großer Wahrscheinlichkeit für ein Zeichen inaktiver Tuberkulose.

Ebensowenig wie aus der Dosis kann man aus der Intensität der Reaktion (Stich- und Allgemeinreaktion) Schlüsse auf den Charakter des Leidens ziehen. Zu diesem Resultat kommt Franz (120) auf Grund seiner Injektionen an 1002 Soldaten (zweifelhafte Fälle). Binswanger [(85), S. 144], Mettetal [(38), S. 58], Escherich (51) u. a. waren vor ihm zu demselben Urteil gekommen, wenn auch im allgemeinen frische oder eben progrediente Fälle, nach Römer und Joseph auch bei Tieren (62), eine intensive Reaktion geben. Nach Escherich (51) besteht kein Verhältnis zwischen der Intensität der Reaktion und der Ausdehnung des Prozesses (während er ein gewisses Verhältnis zwischen der Reaktion und Höhe der Dosis feststellte); bei ausgedehnter Tuberkulose beobachtete er eher eine mildere Reaktion (vgl. auch v. Pirquet (121), Bandelier und Roepke (32), Schick (122). „Skrofulöse" sollen nach Engel (101) besonders intensiv reagieren, was für die Ansicht von Engel und Bauer (26) spräche, daß sich die Empfindlichkeit der „Skrofulösen" nicht nur auf die Haut, sondern auf den Gesamtorganismus bezieht.

Vor allem darf man weder aus der Höhe noch aus der Form der Temperaturkurve sichere Schlüsse ziehen. Die Temperatursteigerung ist für Mettetal (38) das wesentlichste und allein ausschlaggebende Symptom einer positiven Tuberkulinreaktion. Andere Allgemeinsymptome sind inkonstant beim Kinde, auch die Stichreaktion ist nach Binswanger [(85), S. 145], Bandelier und Roepke [(32), S. 77] und unseren eigenen Erfahrungen nicht so unbedingt zuverlässig, wie Hamburger es angibt. Doch darüber später.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen in der Straßburger Kinderklinik — wir verfügen über eine relativ kleine Anzahl von Versuchen, haben aber dabei bestimmte Beobachtungen gemacht — würden wir es nicht wagen, aus der Höhe der Dosis oder der Intensität der Reaktion irgend welche Schlüsse zu ziehen. In 16 Fällen klinisch verdächtiger und nichtverdächtiger Kinder fiel die Reaktion positiv aus (Stichreaktion nach Hamburger oder Allgemeinreaktion). In 7 Fällen haben wir mit 0·0001 g Alttuberkulin eine Reaktion erzielt (Nr. 8, 24, 28, 29, 30, 42, 44, 48), fanden aber bei Nr. 29, 30, 42, 44 keinen klinischen Anhaltspunkt für Tuberkulose. Über Nr. 8 läßt sich ohne längere Beobachtung nichts Sicheres sagen, der Lungenprozeß dürfte nicht spezifischer pneumonischer Art gewesen sein. Bei Nr. 24 besteht, abgesehen von alten Phlyktänen, kein Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes; der chronische zirkumskripte Lungenherd ist sicher ein Folgezustand chronischer Pneumonie. Bei Nr. 28 mußten wir eine Drüsentuberkulose annehmen. In 8 Fällen reagierten die kleinen Patienten erst auf 0·001 g hin

(Nr. 18, 20, 21, 22, 35, 37, 41, 45), unter welchen sich nur Nr. 20, 21, 18, 45 als klinisch tuberkuloseverdächtig erwiesen. Ein tuberkuloseverdächtiges Kind reagierte erst auf 0·002 g.

Was die Intensität der Fieber- oder Stichreaktion betrifft, so hatten wir eine starke Reaktion nicht nur in Fällen zu verzeichnen, in denen wirkliche Anhaltspunkte für eine Tuberkulose vorhanden waren, sondern auch in unverdächtigen und solchen Fällen, bei denen der Verdacht eines tuberkulösen Lungenprozesses sich bei klinischer Beobachtung durchaus nicht bestätigte. Besonders bezeichnend in dieser Hinsicht sind die Fälle Nr. 20, 24 (intensive Stichreaktion), 29, 30, 37, 42, 44 (intensive Stichreaktion). In Fall Nr. 37 handelt es sich um ein blühendes Mädchen von 10 Jahren. Das Kind reagierte heftig auf 0·001 g Alttuberkulin, die Temperatur stieg auf 39·8°, das Allgemeinbefinden war stark gestört, an der Injektionsstelle trat eine kleinhandtellergroße, sehr empfindliche, mehr oder weniger umschriebene Infiltration auf. Genaue Untersuchung ergab nicht den geringsten Anhaltspunkt für einen aktiven tuberkulösen Lungenprozeß.

Von einer febrilen Reaktion kann man nur dann sprechen, wenn die Höchsttemperatur bei 2 bis 3stündiger Messung einige Tage vor der Injektion um wenigstens 0·5° nach Bandelier und Roepke [(32), S. 67] und Schloßmann [(80), I, 2, S. 976] übertroffen wird, ja Mettetal (38) verlangt eine Steigerung von mindestens 1°. Hutinel [(79), II, S. 108] bezeichnet erst eine Steigerung um 1° als charakteristisch, wenn er auch bemerkt, daß Steigerungen um einige Zehntel Grad berücksichtigt werden müssen, wenn die Kurve vor der Injektion keine Schwankungen zeigte. Ich glaube, daß bei sorgfältiger Messung und kritischer Betrachtung der Kurve im Verein mit gewissenhafter Beobachtung des Kindes eine Temperaturerhöhung um 0·5° schon bezeichnend sein kann; diese drei Bedingungen müssen aber erfüllt sein, wenn man nicht in schwere Irrtümer verfallen will. Es ist eben wichtig, auch bei Beurteilung der Tuberkulinreaktion die Labilität der Temperatur im Kindesalter sowie die oft starke Fieberreaktion auf ganz geringfügige Ursachen hin im Auge zu behalten. Wir haben in unserer Klinik wiederholt Beobachtungen in dieser Beziehung gemacht und haben an anderer Stelle schon diese Frage berührt. (Vgl. Vogt und Stricker 123.) Hier mögen nur einige Beispiele angeführt werden:

Augustine H., J.-Nr. 252, 11./12. (siehe Kurve 2: abgelaufene Pharyngitis, kein Organbefund, und Kurve 2 a: Außer einigen Rhonchi, die längere Zeit dauernd vorhanden waren, kein Organbefund. Husten einige Tage nach der Temperatursteigerung.), ein Kind von jetzt 19 Monaten, zeigte in einer fieberfreien Periode am Anfang des Jahres 1912 nach einer Bronchitis plötzlich zweimalige Steigerungen der Temperatur auf 39·4° und 38° ohne jeden krankhaften Organbefund. Hätte zufällig gerade vor der plötzlichen Fieberattacke eine Tuberkulininjektion stattgefunden, so wäre es schwer gewesen, bei dem völlig normalen Untersuchungsbefund die Temperatursteigerung nicht auf die Injektion zurückzuführen, und doch wäre dies ein schwerer Irrtum gewesen. Es sei noch erwähnt, daß bei dem Kinde heute kein Anhaltspunkt für Tuberkulose vorliegt, wenn auch zeitweilig Tuberkuloseverdacht infolge der Anamnese und des klinischen Bildes bestand. Das

Kind hat sich in der letzten Zeit des klinischen Aufenthaltes sehr gut entwickelt und die Pirquetsche Reaktion ist dauernd negativ geblieben. (Vgl. auch Kurve 3, die ein 17monatliches Kind betrifft. Das Kind, das an Urtikaria litt, ist als geheilt zu betrachten. Bei vorher völligem Wohlbefinden stieg die Temperatur plötzlich am 30. November auf 38·8° an, um ebensoschnell wieder abzusinken. Trotz eingehender Untersuchung blieb die Temperatursteigerung unerklärt.)

Salome Z., 12 Monate, Nr. 1 der Tabelle, zeigte unmittelbar vor der Tuberkulininjektion 38°, während sie sonst bei 3stündiger Messung 37·7° nicht überschritt.

Anna L., J.-Nr. 593, 11./12., 6 Jahre alt, wies gelegentlich ohne jede nachweisbare Ursache eine Temperatur von 38° und 38·1° auf, während sich sonst ihre Temperaturkurve dauernd zwischen 36° und 37° (eventuell bis 37·5) bewegte.

Paul K., J.-Nr. 25, 11./12., 13 Jahre, abgelaufene Pleuritis, erreicht öfter ohne nachweisbare Ursache 38° bei jetzt völligem und schon länger dauerndem Wohlbefinden.

Eine besonders große Labilität der Temperatur zeigen Scharlachrekonvaleszenten, und zwar auch noch in der sechsten bis siebenten Woche nach Ablauf der Erkrankung.

Karl O., J.-Nr. 1229, 11./12., Kurve 4, zeigte Ende der 6. Woche plötzlich eine Zacke von 39° um 12 Uhr nachts, um am nächsten Morgen wieder auf 37·2° zu sinken. Kein nachweislicher pathologischer Befund, Temperatur vor- und nachher völlig normal.

Joseph S., J.-Nr. 1288, 11./12., zeigte in der 5. Woche eine einmalige Steigerung auf 38·4° ohne jede erkennbare Ursache. Bei einem andern Kinde, Erna S., konnte der fast reaktionslose Zustand des inzidierten Drüsenabszesses die plötzliche Temperatursteigerung anscheinend nicht genügend erklären (vgl. auch Kurve 5).

Ähnliche Beispiele liefern uns exsudative Kinder.

Eugen F., J.-Nr. 2748,11./12., 7 Monate alt, erreichte am 25. April 1912 um 5 p. m. 39·3°, stand um 11 p. m. schon wieder auf 37·7° und am nächsten Morgen auf 37°. Keinerlei Befund. Rachen, Ohren, Drüsen usw. völlig normal (vgl. Kurve 6).

Robert H., J.-Nr. 1924, 10./11., fast 2 Jahre alt, zeigte einen plötzlichen einmaligen Anstieg auf 38·1° bei völligem Wohlbefinden.

Wie schon geringfügige Schädigungen, wie ein geröteter Pharynx oder ein plötzliches kurzes Aufflackern eines fast abgelaufenen Prozesses, oder auch eine Exazerbation im Verlaufe einer chronischen Entzündung relativ sehr starke Temperaturausschläge hervorrufen können, beweisen folgende Fälle.

Philipp M., J.-Nr. 1430, 11./12., 3 Jahre, Kurve 7, bewegt sich dauernd zwischen 36 und 37°. Am 21. März abends plötzlich 39·4°, am nächsten Tage wieder Normaltemperatur; roter Rachen, sonst kein Befund. Am 29. März plötzlicher Anstieg von 37·6° auf 40°. Neben dem Sternum rechts scharfes Atmen, einzelnes klingendes Rasseln an der Stelle einer abgelaufenen Bronchopneumonie. Am nächsten Morgen völlig normaler Befund. Hierher gehört auch der Fall von Lina G., 14 Monate alt, J.-Nr. 192, 12./13., abgeheilte Stomatitis und Otitis media chronica. Das Kind zeigte einen plötzlichen Temperaturanstieg auf 38·5°, während es sonst 37·4° niemals überschritten hatte. Am nächsten Morgen stand die Temperatur auf 36° und überschritt während mehrerer Tage nicht 36·8°.

Diese Beispiele zeigen, wie vorsichtig man sein muß mit der Bewertung einer Temperatursteigerung nach Tuberkulininjektion. Es kann nicht genug betont werden, erstens, daß man die Temperaturkurve in toto betrachten muß, um so auf gelegentliche größere Temperaturausschläge ohne nachweisbare Ursache aufmerksam zu werden; zweitens, daß man ein reagierendes Kind genau untersuchen muß, um jede andere, eventuell geringe und daher leicht zu übersehende Ursache des Fiebers auszuschalten; drittens, daß sich Scharlachrekonvaleszenten auch in der siebenten Woche noch nicht zu Untersuchungen mit Tuberkulininjektionen eignen; viertens, daß man bei nicht ganz unzweideutigen Temperatursteigerungen die Injektion mit derselben Dosis wiederholen muß.

Takeno (124) hält die subkutane Injektion im Säuglingsalter für nicht ganz zuverlässig, da im ersten Jahre Kinder aus allerhand Gründen öfters fiebern. Wie wir gesehen haben, ist das auch noch in späteren Jahren der Fall und vielleicht in erhöhtem Maße. Fieber bei nicht tuberkulösen Säuglingen nach Tuberkulininjektion beobachteten auch Bernheim-Karrer [(92), S. 1035] und Morgenroth [(78), S. 1381], der richtig bemerkt, er stehe jeder Temperatursteigerung beim Säugling skeptisch gegenüber, da Säuglinge aus allerlei Gründen fiebern können. Die skeptisch-kritische Beobachtung einer Reaktion ist sehr angebracht, wie wir gesehen haben, wir glauben aber doch, daß Morgenroth zu weit geht, wenn er aus den angeführten Gründen die Pirquetsche Reaktion beim Säugling für zuverlässiger hält als die subkutane Injektion. Auch Ch. Behrend [(72), S. 6] hält die Tuberkulininjektion für nicht ganz zuverlässig, da sie ohne jeden nachweisbaren Herd positiv ausfallen kann. Meiner Ansicht nach braucht ein tuberkulöser Herd nicht in allen Fällen klinisch nachweisbar zu sein, und außerdem wird man bei genauer kritischer Beobachtung der Reaktion und Befolgen der oben aufgestellten Forderungen hin und wieder einen Fall ausschalten müssen, wodurch die Fehlerquelle minimal, ja fast gleich Null wird, wenn man in solch zweifelhaften Fällen die Injektion wiederholt. Länger dauernde Fieberbewegungen, auf die Reiche aufmerksam macht [(46), S. 322], infolge chronischer Nasen- und Rachenaffektionen, „unbedeutender" Bronchitis, verborgener Nabelinfektionen, die allmählich in Heilung übergehen, dazu auch solche, die durch die Sektion nicht immer aufgeklärt werden, kommen hier nicht in Betracht, da man bei fiebernden Kindern eine Tuberkulininjektion überhaupt nicht ausführen darf. Nebenbei sei bemerkt, daß in den zuletzt aufgeführten Fällen die Möglichkeit einer Tuberkulose, die der Tierversuch vielleicht aufdecken würde, nicht ausgeschlossen ist.

Wir kommen nun zur Wiederholung der Reaktion, die wir schon beiläufig erwähnt haben. Durch die Wiederholung der Pirquetschen Reaktion oder der subkutanen Injektion wird bei Tuberkulösen die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin gesteigert. Die Wiederholung der Tuberkulineinverleibung ist also zunächst in all den Fällen angebracht, in denen eine erste Pirquetisierung negativ war, oder in denen auf eine erste kleinere Dosis hin keinerlei Reaktion erfolgte.

Die zweite Injektion darf aber erst nach Ablauf von 48 Stunden stattfinden, da auch größere Temperatursteigerungen unter Umständen erst nach 30 Stunden auftreten können. [Bandelier und Roepke (32), S. 52, Lord (126), S. 4.] Binswanger (85), S. 142, zitiert einen Fall von Hauttuberkulose, in dem die Temperatursteigerung erst nach 36 Stunden eintrat, d. h. 50 Stunden post injectionem, während eine typische Lokalreaktion schon nach 6 Stunden wahrnehmbar war. Otten (125) beobachtete Fiebereintritt nach 24 bis 36 Stunden. Zwei unserer Fälle, Nr. 41 und 42, gehören auch hierher.

Was die Zahl der Wiederholungen anbelangt, so sind nach Mettetal (38) beim jungen Kinde nur 1 bis 2 Injektionen vonnöten, wegen seiner außerordentlichen Gewöhnung an Tuberkulin, was ja auch von Engel hervorgehoben worden ist. Aus demselben Grunde sollen die Differenzen zwischen den einzelnen Dosen nicht zu klein bemessen werden. Bandelier und Roepke (32) empfehlen folgende Dosierung für Kinder: 0·0001 g, 0·0005 g, 0·0025 g, 0·005 g; Engel (101) empfiehlt von 0·0001 g auf 0·0005 g, 0·001 g, 0·005 g, 0·01 g zu steigen. Wir sind in den meisten Fällen von 0·0001 g auf 0·001 g gestiegen; nur in Fällen, in denen wir eine starke Reaktion befürchteten, gaben wir als zweite Dosis 0·0005 g.

Nur in einem Fall empfiehlt es sich, die gleiche Dosis zu wiederholen. Wird nämlich die erste Dosis nicht ganz reaktionslos vertragen, findet vielmehr eine zweifelhafte Reaktion statt, sei es nun, daß der Temperaturausschlag nicht genügend hoch erscheint, oder daß Verdacht auf irgend eine andere Fieberursache vorliegt, so darf unter keinen Umständen eine höhere Dosis als das erstemal gegeben werden, sondern es muß die erste wiederholt werden. Fällt die zweite Reaktion negativ aus oder ist die Temperatursteigerung noch undeutlicher als das erstemal, so muß auch die erste als nicht positiv angesehen werden. So konnten wir in Fall Nr. 6, wo eine geringe Temperatursteigerung aufgetreten war, durch Wiederholung der Injektion derselben Dosis eine positive Reaktion völlig ausschließen, um so mehr, als beide Male an der Einstichstelle keinerlei Reaktion aufgetreten war. Bei Fall Nr. 15 fielen bei Betrachtung der Temperaturkurve in toto sofort die großen Temperatur- und Pulsschwankungen auf, die nach der Injektion von 0·001 g aufgetreten waren. Die Temperatursteigerung betrug $^{7}/_{10}{}^{0}$. Nach einigen Tagen wurden Puls und Temperaturkurve wieder ruhiger. Bei Wiederholung derselben Injektionsdosis traten weder nennenswerte Temperatursteigerung noch größere Temperatur- oder Pulsschwankungen auf. Für die Unruhe der Kurve nach Injektion von 0·001 g, die überdies in dieser Art für eine positive Tuberkulinreaktion durchaus nicht typisch war, müssen andere Ursachen gesucht werden. Das Kind hatte einen roten Rachen, sowie große, etwas gerötete Tonsillen, außerdem bestand eine Otitis media chronica. Eine Stichreaktion fehlte bei der ersten Injektion von 0·001 g so gut wie ganz, da nur eine leichte Schwellung der Haut ohne Rötung auftrat, bei Wiederholung der Reaktion war wohl die Haut gerötet, aber ganz diffus und flüchtig. Von einer typischen Stichreaktion war keine Rede.

Besonders interessant sind auch die Fälle 21 und 28. In Fall 21 (abgelaufene Pleuritis exsudativa) trat 48 Stunden post injectionem von 0·0001 g Alttuberkulin eine Temperatursteigerung auf, die erst am 4. Tage ihr Maximum erreichte; am 7. Tag nach der Injektion war die Temperatur wieder normal. An der Injektionsstelle keinerlei Veränderungen. Über der linken Seite Erscheinungen, die an ein Aufflackern eines pleuro-pneumonischen Prozesses denken ließen. Allem Anschein nach konnte man die späte Temperatursteigerung nicht mehr auf die Injektion beziehen; der Ausfall der Reaktion bei Wiederholung derselben Dosis — Temperatursteigerung um $^5/_{10}{}^0$ ohne Stichreaktion — ließ das Ergebnis der ersten Injektion immer noch zweifelhaft. Erst bei Injektion von 0·001 g trat eine deutlich positive Reaktion ein.

Fall 28 betrifft ein Mädchen mit Stomatitis ulcerosa (Plaut-Vincent) und Drüsenschwellung am Boden der Mundhöhle und am Kieferwinkel. Noch am Tage der Injektion begann die Temperatur langsam zu steigen, um am dritten Tage post injectionem ihr Maximum zu erreichen und von da an wieder langsam abzusinken. Mit der Temperatursteigerung ging eine deutliche Erweichung und Anschwellung der betreffenden Drüsen Hand in Hand, die mit dem Absinken der Temperatur wieder abnahmen. Die Drüse am Boden der Mundhöhle wurde von haselnuß- bis gut walnußgroß und war deutlich schon von außen sichtbar. Um jede andere Reaktionsursache sicher ausschließen zu können, gaben wir nach völliger Entfieberung und Abschwellung der Drüsen auf ihre ursprüngliche Größe noch einmal dieselbe Dosis von 0·0001 g Alttuberkulin und konnten wieder dieselbe Beobachtung, wenn auch in etwas bescheideneren Grenzen, machen, Temperatursteigerung auf 38·7°, Anschwellen der Submentaldrüse auf Pflaumengröße. Wir hatten es also unzweifelhaft auch bei der ersten Injektion mit einer typischen Allgemein- und Herdreaktion nach Tuberkulininjektion zu tun (vgl. Kurve 8).

Bei Fall 38 erfolgte nach der Injektion von 0·0005 g eine zweifelhafte, bei der Wiederholung der Dosis keine Reaktion. Deutliche Reaktion erst bei 0·002 g.

Ferner möchte ich noch auf die Notwendigkeit der Wiederholung der Injektion im folgenden Falle hinweisen: Am Tage der Temperatursteigerung ist kein Organbefund nachweisbar. 2 bis 3 Tage nachher aber beginnt das Kind zu husten, oder es tritt eine vorübergehende leichte Dämpfung auf, während die Temperatur schon wieder absinkt. Dieser Umstand scheint mir darauf hinzuweisen, daß vielleicht irgend ein geringer, entzündlicher, nicht nachweisbarer Prozeß bestanden hatte, der die Fiebersteigerung hervorgerufen hatte und der erst später so weit fortgeschritten war, daß er klinisch greifbare Symptome machte. Dieser Punkt verdient um so mehr Beachtung, wenn es sich um Kinder handelt, die schon wiederholt an Bronchitiden erkrankt sind. Jedenfalls ist es bei der ausschlaggebenden Bedeutung einer positiven Tuberkulinreaktion beim ganz jungen Kinde von größter Wichtigkeit, die Injektion zu wiederholen, wenn auch nur der leiseste Verdacht entsteht, die Temperatursteigerung könne durch eine andere okkulte Ursache hervorgerufen sein. Sehr empfehlenswert

scheint mir auch eine Wiederholung der Reaktion bei Scharlachrekonvaleszenten, bei Kindern, die an eitrigen Prozessen (Abszesse, Otitis media) oder an chronischen Nasenrachenaffektionen leiden. So stimmen wir in vielen Fällen der Forderung von Lord (126) bei, der zur Bestätigung der Reaktion in jedem Falle eine Wiederholung derselben Injektionsdosis verlangt.

Aber noch eine andere Bedeutung wird vielleicht die Wiederholung der Injektionen im Kindesalter erhalten, wenn mehr klinische Erfahrungen darüber vorliegen. Nach Engel (101) kann man aus den Beziehungen zwischen Ausbreitung (Sitz), Progressivität und Empfindlichkeit betreffs der Inaktivität der Tuberkulose gewisse Schlüsse ziehen:

a) Kinder mit klinisch latenter, wenig ausgebreiteter, nicht progressiver Tuberkulose reagieren auf 0·001 g ein oder wenige Male und werden binnen kurzer Zeit gegen hohe Dosen unempfindlich.

b) Ausgesprochene und progressive Tuberkulosen reagieren auf 0·0001 g und weniger und lassen sich schwer zur Toleranz bringen.

c) Als Richtschnur möge folgendes gelten: die Gutartigkeit ist geringer, je niedriger die Dosis ist, auf die immer neue Reaktionen erfolgen, und bei derselben Dosis, je häufiger die Reaktionen erfolgen. Erzielt man auf 0·0001 g mehrere Reaktionen, so besteht dringender Verdacht einer Lungentuberkulose, auch ohne physikalischen Befund.

Daß aus der Höhe der Dosis und der Intensität der Reaktion bei diagnostischen Injektionen kein verläßlicher Schluß zu ziehen ist, haben wir schon bemerkt. Inwiefern aber aus der Höhe der Dosis bei Wiederholung der Injektion und der früher oder später eintretenden Toleranz bei therapeutischen Injektionen sichere Schlüsse zu ziehen sind, muß die Zukunft durch wiederholte Untersuchungen an größerem klinischen Material lehren.

Wenn auch die subkutane Injektion wie die Pirquetsche Reaktion jenseits der 2 ersten Lebensjahre nur irgend eine Tuberkulose anzeigt, eine inaktiv-latente, eine aktiv-latente oder klinisch aktive, so gibt es doch bei der subkutanen Methode ein Moment, das mit Sicherheit eine aktive Tuberkulose anzeigen kann, nämlich die Herdreaktion. Sie besteht bei Lungentuberkulose in verändertem physikalischem Befunde (Schallverkürzung, Veränderung des Atemgeräusches, Rasseln) und in eventuell vermehrtem Auswurf, in dem sich manchmal Bazillen nachweisen lassen, wo sie vorher gefehlt haben. Aus den Nachuntersuchungen der Tübinger medizinischen Klinik von Patienten, die eine Tuberkulinreaktion aufgewiesen hatten, (324 Tuberkuloseverdächtige mit 68% Herdreaktion), geht hervor, daß drei Fünftel der Fälle mit Herdreaktion sich im Laufe der Zeit verschlechterten, während fast alle Fälle, die nur Allgemeinreaktion gezeigt hatten, unverändert waren [zitiert nach Bandelier und Roepke (32)]. Dieser Umstand spricht nach Otten und Romberg (125, 127) in hohem Maße für die Aktivität der Tuberkulose mit Herdreaktion, ja Roepke glaubt eine einwandfreie Herdreaktion an die Seite des Bazillennachweises in diagnostischer Hinsicht setzen zu

können. Wir können nicht umhin, das subjektive Moment in dem Nachweise der Herdreaktion hervorzuheben, abgesehen von Fällen von Knochen- und Hauttuberkulose, die starke und leicht festzustellende Herdreaktionen geben [vgl. auch Schröder (128): „die subjektiven Anschauungen des Untersuchers sind als Fehlerquelle in Rechnung zu ziehen"]. Gerade in zweifelhaften Fällen mit geringem physikalischem Befunde wird es sich oft um feine Nuancen handeln, die nur sehr Geübte wahrnehmen können; und dann ist man gewiß auch nicht berechtigt, einen nach der Injektion auftretenden Lungenbefund ohneweiters auf die Injektion zu beziehen. So trat z. B. bei dem Kinde Lucie K., Nr. 21 (vgl. auch Kurve 9), auf die zweite Injektion hin am rechten Hilus verschärftes Exspirium auf. Wir fühlten uns nicht berechtigt, daraus eine Herdreaktion zu diagnostizieren. So hebt auch Schröder (128) mit Recht hervor, daß perkutorische und auskultatorische Phänomene, besonders die Dichte und Art des Rasselns, zu verschiedenen Tageszeiten und von Tag zu Tag sich ändern können, die Beurteilung der Herdreaktion daher unsicher ist. Ich hatte Gelegenheit, mich auf der Tuberkulosestation der Straßburger Kinderklinik zu überzeugen, welch wechselvolles Bild Lungentuberkulöse geben können. Nicht nur, daß an einem Tage Rasselgeräusche sehr reichlich und Veränderungen des Atemgeräusches sehr deutlich sein können, um am nächsten Tag fast völlig zu fehlen; auch innerhalb eines und desselben Tages kann das Bild sich in überraschender Weise ändern. So kann man z. B. des Morgens reichliches Rasseln hören und es des Abends völlig vermissen, oder auch umgekehrt; ja Rasselgeräusche können in wenigen Stunden auftreten und verschwinden. Mir scheint, daß wir nur dann eine Herdreaktion mit Sicherheit annehmen können, wenn weder vor noch nach der Injektion erhebliche Schwankungen im Lungenbefund auftreten. In dieser Beziehung gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder wird ein geringer, aber ziemlich gleichmäßiger Befund zur Zeit der Injektion erheblich deutlicher, um nach einigen Tagen wieder seinen früheren Charakter anzunehmen, oder ein zur Zeit der Tuberkulinreaktion in seiner Intensität gesteigerter Befund hält sich eine Zeitlang ziemlich unverändert.

Daß der Nachweis der Herdreaktion bei Lungentuberkulose durch einen geübten Kliniker, der auch die Möglichkeit hat, wiederholt und gründlich zu untersuchen, ein absolut sicheres Zeichen einer Tuberkulose sein kann, ist gewiß. Für die Praxis aber ist und bleibt der Bazillennachweis das souveräne Diagnostikum.

Es sei noch erwähnt, daß gewisse Autoren, trotz genauester Untersuchung, eine Herdreaktion bei Lungentuberkulose vermißt haben, so z. B. Escherich (51) in 8 Fällen von Lungentuberkulose im Kindesalter.

Wir haben nur in Fall Nr. 28 (Drüsentuberkulose) sowie in dem kürzlich beobachteten Falle Nr. 48 eine Herdreaktion zu verzeichnen (Kurve 10). Die vor der subkutanen Injektion von 0·0001 g Alttuberkulin gleichmäßig spärlichen Rasselgeräusche nahmen mit Eintritt der Reaktion an Zahl und Deutlichkeit ganz erheblich zu und blieben einige Tage sehr reichlich, um mit dem Absinken der Tem-

peratur, die einige Tage nach der Injektion den Charakter einer Febris continua aufgewiesen hatte, wieder abzunehmen.

Nachdem wir nun die Ergebnisse der subkutanen Injektion und der Pirquetschen Reaktion einzeln betrachtet haben, bleibt uns noch übrig, diese Ergebnisse einander gegenüberzustellen und sie in ihrer Bedeutung miteinander zu vergleichen. Wieder verweise ich zunächst auf die vergleichenden Tabellen von v. Ruck (66). V. Ruck stellt für die subkutane Injektion die Resultate von 34 Autoren an 4803 Fällen zusammen und kommt zu folgendem Ergebnis:

Von Tuberkulösen reagierten 89·2%,

von Verdächtigen reagierten 65·5%,

von Nichtverdächtigen reagierten 51·2%,

von pirquetisierten Fällen stellte er 2192 von 29 Autoren zusammen und fand folgende Zahlen:

Von Tuberkulösen reagierten 84·4%,

von Verdächtigen reagierten 65%,

von Nichtverdächtigen inklusive Kindern reagierten 29·8%.

Die Pirquetsche Reaktion bleibt also in ihren positiven Resultaten hinter der subkutanen Injektion zurück, wenn auch einzelne Autoren, z. B. Reuschel (70), Veit [(129), bei Kindern] völlige Übereinstimmung gefunden haben und andere bei Säuglingen die Pirquetsche Reaktion für zuverlässiger halten (vgl. S. 509) und wiederum andere die kutane Reaktion überhaupt für feiner ansehen [Lord (126), S. 14]. Nach Bandelier und Roepke (32, 112), Binswanger (85), Petruschky (31), v. Pirquet selbst ist das Ergebnis der subkutanen Injektion das entscheidende von beiden. Pirquet (121) äußert sich 1910 in den Archives of Pediatrics folgendermaßen: „The subcutaneous injection in the way Koch used it since 1891 is still the best method in use one wishes to know whether a certain focus is of a tuberculous nature or not." Auch Hamburger, [(33), S. 141 bis 143] zitiert Fälle, darunter zwei Spitzentuberkulosen, in denen bei negativer Pirquetscher Reaktion die subkutane Injektion positiv ausfiel. Von unseren Fällen, die kutan nicht reagiert hatten, fiel bei Fall Nr. 22 und 35 die Injektion positiv aus, allerdings muß bemerkt werden, daß diese beiden Kinder nur einmal pirquetisiert worden waren. Vgl. auch Baginsky (130), Reiche [(46), S. 323]. Es frägt sich nur, ob auch das Umgekehrte vorkommt, ob bei positivem Pirquet die subkutane Injektion negativ ausfallen kann. Vier Säuglinge von Engel und Bauer (69), die ich schon früher zitiert habe, reagierten trotz positiver Pirquetscher Reaktion nicht auf die subkutane Injektion, auch ihre weitere Entwicklung schien nach der Ansicht der beiden Autoren gegen Tuberkulose zu sprechen. Gerade Säuglinge aber reagieren sonst, wie Binswanger (85) und Mettetal (38) hervorheben, auf die subkutane Injektion mit großer Sicherheit. Auch Bandelier und Roepke [(32), S. 87] erwähnen die Möglichkeit des Zusammentreffens einer positiven Kutanreaktion mit einer negativen Subkutanreaktion. Sie haben fortlaufend solche

Fälle beobachtet und glauben bei ihnen eine aktive Lungentuberkulose mit Sicherheit ausschließen zu können. Nach ihnen würde die Subkutanreaktion mit größerer Sicherheit inaktive tuberkulöse Herde anzeigen — auch Reiche [(646), S. 322] hebt diese Möglichkeit hervor — im Gegensatz zu Hamburger [(33), S. 56], der die Kutanreaktion zur Diagnose aktiver Herde für relativ verläßlich hält, nicht aber zur Diagnose inaktiver Herde. Keinesfalls aber könnte man Bandelier-Roepkes und Reiches Erklärung für die vier oben erwähnten Fälle heranziehen, da im Säuglingsalter eine völlig inaktive Tuberkulose kaum jemals vorkommt. Engel und Bauer berichten nichts über die Höhe der verwendeten Dosis. Da auch Säuglinge unter Umständen erst auf eine höhere Dosis Reaktion zeigen, ist es für die Beurteilung der Fälle wichtig, diesen Punkt klarzulegen. Außerdem scheint mir die Größe der Impfpapeln und ihr Verhältnis zur Kontrollstelle wichtig. Darüber sind aber auch keine Angaben gemacht.

Wir haben nur in einem einzigen Fall bei positiver Kutanreaktion nach der Injektion von 0·001 g keinerlei Reaktion, weder Allgemein- noch Stichreaktion auftreten sehen (Fall 33, als tuberkuloseverdächtig zugewiesen, aber klinisch völlig frei). Höhere Dosen als 0·001 g haben wir mit einer einzigen Ausnahme nicht injiziert. Es ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß wir durch Fortsetzung der Injektionen in diesem Falle eine Reaktion erzielt hätten. Im Falle Nr. 31, einem klinisch tuberkuloseverdächtigen Falle, der sich leider zu früh der Beobachtung entzog, waren druckschmerzhafte ziemlich zirkumskripte Infiltrate jedesmal vorhanden, doch war ihre Dauer zu kurz, um einer typischen Stichreaktion, wie sie Hamburger und Reuschel beschrieben haben, völlig zu entsprechen. Keine Allgemeinreaktion.

Inwiefern Hamburgers und Bandelier-Roepkes Beobachtungen über das Verhältnis der Pirquetschen Reaktion und subkutanen Injektion nach Koch zu der Aktivität der Tuberkulose richtig sind, können wir nicht entscheiden. Unsere Beobachtungen sind zu klein an Zahl. Jedenfalls sind die Angaben beider Autoren nicht als absolut hinzustellen, es kann sich hier nur um eine relative Verläßlichkeit handeln. Im übrigen möchten wir uns Bandelier-Roepke und den anderen zitierten Autoren anschließen und der subkutanen Injektion die größere ausschlaggebende Bedeutung zusprechen, abgesehen vom Säuglingsalter, in dem uns die Pirquetsche Reaktion bei fast absoluter Ungefährlichkeit allen Anforderungen zu genügen scheint.

Fragen wir noch, ob ein bestimmtes Intensitätsverhältnis zwischen beiden Reaktionen besteht, so können wir nur sagen, daß eine intensive Pirquetsche Reaktion jedenfalls dazu auffordert, mit der Wahl der zu injizierenden Dosis vorsichtig zu sein.

Zum Schlusse müssen wir noch eine Frage erörtern, die eine große praktische Bedeutung hat, die Frage nach der Berechtigung der Tuberkulininjektion. Bedeutet diese eine Gefahr für den Orga

nismus, oder kann man die Gefahr unter allen Umständen ausschließen? „Il faut bien reconnaître qu'il existe de nombreuses observations d'accidents sérieux ayant suivi immédiatement des injections de tuberculine" sagt Mettetal (38), er glaubt aber, durch einwandfrei aseptisches Vorgehen, durch richtige Auswahl der Fälle und der Dosis Schädigungen (Verzögerungen des fieberhaften Zustandes, Intoxikationserscheinungen, frische tuberkulöse Schübe) vermeiden zu können und hat in der Tat keine solchen zu verzeichnen. Auch Binswanger [(85), S. 131] hat unter tausend Einzelinjektionen keine einzige, die eine Schädigung hervorgerufen hätte. Als Vorsichtsmaßregel empfiehlt er Beginn mit niedriger Dosis, langsames Ansteigen, Injektion in fieberfreien Intervallen. Wie sorgfältig man die Fälle auswählen muß, betont auch Engel [(101), S. 265], man könne bei ausgesprochener Lungentuberkulose nicht vorsichtig genug sein. Wolff (131) hält auf Grund von Tausenden von Injektionen bei vorsichtiger Dosierung die Dissemination von Tuberkelbazillen für ausgeschlossen. Bandelier und Roepke [(32), S. 71, 85] gehen in ihrem Urteil noch weiter als die eben erwähnten Autoren. Sie haben an mehreren tausend Fällen auch bei den stärksten Injektionen niemals eine ernste oder bleibende Schädigung erlebt und beobachteten niemals eine nachteilige Beeinflussung aktiver Lungenprozesse. Sie zitieren auch Penzoldts Ausspruch auf dem Kongreß für innere Medizin 1910, die Nachteile seien in vielen Tausenden von Fällen so verschwindend klein, daß man sie vernachlässigen kann.

Demgegenüber stehen aber Erfahrungen anderer Autoren, die berücksichtigt werden müssen. Aronade [(100), S. 215 bis 217] warnt davor, die Tuberkulinbehandlung schon jetzt in die Praxis einzuführen. Er erlebte es zweimal, daß es im Laufe der Behandlung unmittelbar nach einer Injektion zu akuten Verschlimmerungen und zum Exitus kam; in einem Falle ist es nicht unwahrscheinlich, daß die akute Schwellung der Trachealdrüsen die tödliche Asphyxie herbeigeführt hat (Sektionsbefund von Johannes Kilb S. 213). Diesem Falle möchten wir einen andern von Zumsteeg (132) aus den Charité-Annalen 1909 zur Seite stellen. Der Patient, ein 15jähriger Junge, wurde mit linksseitiger Rekurrensparese in die Klinik aufgenommen. Auf dem Röntgenbild sah man beiderseits in der Hilusgegend rundliche Schatten, die man nach dem ganzen klinischen Bilde als Bronchialdrüsenpakete ansprechen mußte. Nach der Injektion von 1 mg Alttuberkulin traten am folgenden Tage Fieber auf und in der folgenden Nacht Pulsbeschleunigung- und Unregelmäßigkeit, Atembeschwerden und krampfartige Zustände. Eine Woche nach Ablauf des Reaktionsfiebers trat wieder Fieber auf sowie vermehrte Heiserkeit, zirka 23 Tage nach der Injektion Stenosenerscheinungen, die eine Tracheotomie notwendig machten. Bei der laryngoskopischen Untersuchung erwies sich nun auch die rechte Stimmlippe als paretisch. Etwa einen Monat später zeigte sie sich wieder etwas beweglicher und entsprechend dem Schwinden der Drüsenpakete im Röntgenbild (nach Tuberkulinbehandlung) erlangte sie später wieder ihre volle Beweglichkeit. Mir scheint, daß

die Reizerscheinungen nach der Injektion und später die Lähmung des rechten Nervus recurrens mit großer Wahrscheinlichkeit mit entzündlichen Veränderungen in den Bronchialdrüsen in Zusammenhang stehen, deren Ursache in der Tuberkulininjektion gesucht werden muß, trotzdem die Lähmungserscheinungen erst eine gewisse Zeit nach der Injektion ihre volle Höhe erreichten. Der ganze geschilderte Verlauf spricht für diese Deutung und schließt wohl einen anaphylaktischen Schock aus. Dieser könnte das erneut auftretende Fieber und die erst allmählich ihr Maximum erreichende entzündliche Schwellung der Bronchialdrüsen schwer erklären, wenn auch die allerersten Erscheinungen nach der Injektion an Serumanaphylaxie erinnern.

Hamburger (33) bringt auch Beispiele bedenklicher Folgen der Tuberkulininjektion.

1. L. M. bleibt 6 Tage post injectionem auf 38 bis 39°, dann folgt eine 4 Wochen anhaltende Meningitis und Exitus.

2. Wegen Tetanie aufgenommenes Kind. Kein Fieber. Kein Lungenbefund. Auf 0·001 g hin febris remittens vom 20. März bis 29. April; l. h. o. Dämpfung und feines Rasseln. Ungeheilt entlassen.

Auch der von Engel (101) zitierte Fall Grüber, bei dem vor der Injektion nichts für Tuberkulose sprach als die Belastung und die positive Pirquetsche Reaktion, ist nicht ganz einwandfrei. Bei Injektion von 0·2 g wurde ein Lungenprozeß manifest. Später Rückgang der Erscheinungen. Gute Weiterentwicklung. Engel faßt diesen Fall nicht als Tuberkulinschädigung auf, da man beim Säugling in jedem Moment auf das Weitergreifen der Tuberkulose gefaßt sein muß. Auch Binswanger [(85), S. 124] bemerkt bei der Besprechung seiner Erfolge mit tausend Einzelinjektionen, daß die Lungenphthise beim Kinde so vielgestaltig ist, daß man den Verlauf ad peius nie voraussagen kann. Es erscheint mir doch etwas gewagt, in dem Engelschen Falle eine Tuberkulinschädigung ohneweiters ausschließen zu wollen. Die Gefahr der subkutanen Injektion betonen auch Feer (108) und Ch. Behrend (72) (Anhalten der Reaktionssymptome, rapider Verlauf der Erkrankung von der Injektion an); Volk (119) sah in 2 seiner 62 Fälle nach Tuberkulininjektion zum ersten Male Tuberkelbazillen im Sputum auftreten, wenn auch in beiden Fällen nach der Injektion kein rascheres Fortschreiten des Krankheitsprozesses zu verzeichnen war. Morgenroth (78) beobachtete ein Auftreten von Erythema exsudativum multiforme am Tage nach der Impfung, von Hautblutungen bei Skabies, in einem Falle nach der Injektion einen unaufgeklärten anhaltenden Gewichtssturz mit letalem Ausgang nach 3 Wochen, wobei der Tod sicher nicht durch Tuberkulose verursacht war. Reiche (46) sah bei nichtreagierenden Kindern nach der Injektion Unruhe auftreten, Erbrechen, mehrmals Kollapstemperaturen. Daß es sich hierbei um anaphylaktische Erscheinungen gehandelt hat, darf man wohl ausschließen. Fall Nr. 14 und 15, die etwas genauer

beschrieben sind, betreffen 2 Kinder, die im Alter von 25 Tagen respektive 3 Monaten aufgenommen wurden, in einem Alter also, in dem die Tuberkulose noch äußerst selten ist. Fall 14 reagierte mit 2 Monaten auf die zweite Injektion von 0·1 mg, 3 Tage nach der ersten von 0·1 mg, 8 Stunden post injectionem mit Kollapstemperatur; Fall 15 im Alter von fast 4 Monaten auf die 3. Injektion von 0·3 mg, am achten Tage nach der ersten von 0·1 mg, 14 Stunden post injectionem mit Kollapstemperatur und Unruhe. Die Erscheinungen traten also bei beiden Kindern ziemlich lange nach der Injektion auf, dazu noch bei minimalen Dosen, was gegen Anaphylaxie spricht. Eher dürfte man sich wohl fragen, ob es sich bei den dürftigen Kindern nicht um Toxinwirkung handelte. Einmal beobachtete Reiche bald nach der Injektion dauernde Fiebertemperaturen ohne Organbefund, die sich aber nicht mit Sicherheit auf die Injektion beziehen ließen. Dauerschädigungen hat er nicht zu verzeichnen.

Petruschky (31) kann die Möglichkeit der Tuberkulinschäden nicht ganz ableugnen. So vermeidet er im allgemeinen nach 2mal negativer Kutanreaktion die subkutane Injektion, da durch Forcierung der Tuberkulindiagnostik inaktive Herde reaktiviert werden können [eine Ansicht, der übrigens Bandelier und Roepke nicht beistimmen (32), 85], was nicht immer schädlich, aber unnötig ist.

Schröder (128) vertritt die Ansicht, daß die Gefahr der Anwendung der Tuberkulininjektion zu diagnostischen Zwecken vom Nutzen nicht aufgewogen wird.

Sahli [(133), S. 427], der die Tuberkulinbehandlung nur dann für ganz ungefährlich hält, wenn man jede, auch die kleinste Reaktion vermeidet, verwirft die diagnostische Reaktion vollständig; er hält es für unzulässig, den Menschen der Gefahr einer Giftüberlastung auszusetzen (für die Tiermedizin, nicht für die Menschenmedizin zulässig). Er hält sie auch für unnötig, da die Tuberkulintherapie in vorsichtiger Dosierung so ungefährlich ist, daß man sie bei bloßem Tuberkuloseverdacht, ja, gleichsam prophylaktisch, verwenden darf. Im übrigen zieht Sahli aus den leichten Reaktionserscheinungen bei Tuberkulinbehandlung, die man nicht immer ganz vermeiden kann, diagnostische Schlüsse und hält sie für um so schwerwiegender, auf je kleinere Dosen die Reaktionen erfolgen. So hält er Temperatursteigerungen von $^2/_{10}$ bis $^3/_{10}{}^0$ schon für bedeutungsvoll, wenn sie sich deutlich von den Nachbartemperaturen abheben, sogar dann, wenn sie unter 37° liegen. Aus allem, was wir über die Temperatur im Kindesalter an anderer Stelle gesagt haben [Vogt und Stricker (123)], geht hervor, daß wir Sahlis Angaben über Temperatursteigerungen für das Kindesalter als unbrauchbar erklären müssen. Wir stimmen aber darin mit Sahli überein, daß man in der Dosierung größte Vorsicht walten lassen muß, nur daß wir nicht, wie er, jede Reaktion ausschließen können, sondern vielmehr uns bemühen, mit einer möglichst kleinen Dosis eine eben deutliche Reaktion zu erzielen. So haben wir

es vermieden (mit einer Ausnahme), über 0·001 g hinauszugehen und lieber auf eine Reaktion verzichtet, wenn auf 0·001 g keine erfolgte. In diesem Entschluß wurden wir noch bestärkt nach den Erfahrungen im Falle 28. Nach Injektion von 0·0001 g trat deutliche Erweichung und Schwellung einer unter dem Kinne gelegenen Drüse ein. Es ist anzunehmen, daß ähnliche Veränderungen auch in anderen tuberkulösen Drüsen auftreten, die sich durch ihre Lage jedem therapeutischen Eingriff entziehen. Auch die starke Herdreaktion in Fall 48 gab uns zu denken. Wenn nun schon auf 0·0001 g eine so deutliche Herdreaktion auftritt, so liegt der Gedanke nahe, daß sie nach Injektion einer höheren Dosis noch stärker ausgefallen wäre. Es kann akute Drüsenschwellung, ferner Verkäsung und Einschmelzung und eine Aussaat von Tuberkelbazillen auftreten, die eine große Gefahr bedeuten. Wir brauchen nur an die oben zitierten Fälle zu erinnern. Auch Schröder (128) hält das künstliche Hervorrufen einer stärkeren Herdreaktion für gefährlich. Wir sehen also, daß wir von den Tuberkulinschädigungen Notiz nehmen müssen. Wir müssen auf strenge Asepsis achten, die Fälle und die Dosis sorgfältig auswählen und möglichst mit kleinen Dosen arbeiten. Es genügt, daß eine Reaktion erfolgt, es ist durchaus unnötig, eine möglichst starke Reaktion mit größeren Dosen erzwingen zu wollen. Bei Säuglingen werden wir nur beim Versagen der Pirquetschen Reaktion in zweifelhaften Fällen eventuell eine Injektion wagen und auch da noch nur in Fällen mit durchaus günstigen Bedingungen. Wir weisen nochmals auf Engels eindringliche Mahnung hin, daß man bei ausgesprochenem Lungenbefund nicht vorsichtig genug sein kann.

Es erscheint von vorneherein einleuchtend, daß die Pirquetsche Kutanreaktion, bei der die Resorption vergleichsweise nur sehr langsam vor sich gehen kann, viel geringere Gefahren in sich schließen muß als die subkutane Injektion, ja, in den meisten Fällen ganz gefahrlos verläuft. Lymphangitische Stränge, die manchmal auch strahlenförmig im Umkreis der Papeln auftreten und von Oppert (1) mit den Pseudopodien einer Amöbe verglichen werden, eventuell mit Drüsenschwellung, gelegentliche Geschwürsbildung, wollen wir nicht zu den Gefahren rechnen, da es sich hierbei um lokalisierte Prozesse handelt. Wolff-Eisner [(30), S. 23] beschreibt einen Fall mit Drüsenschwellung am Ellbogen. Reuschel (70) fand in 15% Fällen strahlenförmige lymphangitische Erscheinungen. Pirquet selbst (113) sah 1907 unter tausend Fällen niemals Impfschäden auftreten, weder dauernde Schädigung der Haut noch Verstärkung „skrofulöser" Erscheinungen, wie sie Moro beschrieben hat, noch Geschwürsbildung (Bernheim-Karrer (92). Die Beobachtungen Morgenroths (78) haben wir S. 517 schon erwähnt. Wir sahen mehrmals kleine deutliche lymphangitische Stränge auftreten, so in Fall Nr. 46 und in zwei anderen, auf der Tabelle nicht erwähnten Fällen. So bei S. E., J.-Nr. 202, 12/13, wo die 10 cm langen Stränge sich uneben, wie aus Knötchen zusammengesetzt, anfühlten, und bei F. K., J.-Nr. 235, 12/13.

Es kann aber auch bei der Kutanreaktion in ganz seltenen Fällen eine Allgemeinreaktion auftreten. Wahrscheinlich ist in diesen Fällen durch zu kräftiges Bohren Tuberkulin in tiefere Hautschichten und von da aus rasch in den Kreislauf gelangt. Bandelier-Roepke (32), Oppert (1). V. Pirquet selbst (10) sah unter siebenhundert Fällen 3 mal Fieber nach der Impfung auftreten. Feer (108) beschreibt bei einem gesunden Kinde einen Temperaturanstieg bis auf 39·5° erst am 5. Tage nach der Impfung war die Temperatur wieder normal —, Cronquist (135) eine Temperatursteigerung auf 39·4° am Abend des Impftages ohne nachweisbare anderweitige Ursache; am nächsten Tage trat eine intensive Kutanreaktion ein, die Drüsennarben waren stark geschwollen, und die Temperatur stand noch auf 38·7°. Oppert (1) sah unter etwas über 200 Reaktionen 3 mal Fieber auftreten, und zwar zweimal Fieber von 39 und 39·2° bei demselben Kinde. Dieses Kind, das an Peritonitis tuberculosa erkrankt war, und dessen dauernd subfebrile Temperaturen 38° niemals überschritten, reagierte das erstemal, am 28. Mai, zweifelhaft, das zweitemal, am 31. Mai, positiv auf die Pirquetsche Impfung.

Wir beobachteten einen Fall, Nr. 27, mit intensiver Kutanreaktion und Temperatursteigerung auf 39·3°. Deutliche lymphangitische Stränge zogen zur Achselhöhle, in der eine pflaumengroße, schmerzhafte Drüse fühlbar wurde. Eine Sekundärinfektion durch Impfbohrer oder Tuberkulin glaubten wir ausschließen zu können, da einmal die Kontrollstelle völlig reaktionslos blieb, und ferner sämtliche anderen Kinder, die an demselben Tage mit demselben Tuberkulin geimpft wurden, keinerlei Reaktion dieser Art aufwiesen. Bei genauer Untersuchung des Kindes ergaben sich auch sonst für das Fieber keine anderweitigen Anhaltspunkte. Die eben erwähnten Allgemeinreaktionen sind unter Tausenden von pirquetisierten Fällen so selten, daß man praktisch nicht damit zu rechnen braucht. Es empfiehlt sich nur, nicht unnötig kräftig zu bohren.

Mit Rücksicht auf die möglichen Tuberkulinschäden bei subkutaner Injektion haben sich Reuschel (70) und Hamburger (33) bemüht, einen Ausweg zu finden. Sie glauben, ihn in der sogenannten Stichreaktion gefunden zu haben. Reuschel beschreibt als Stichreaktion eine Entzündung, die von dem Punkt ausgeht, wo die Kanülenspitze lag, und sich auf die Haut als scharfumrandeter roter Fleck projiziert. Ödem der Nachbarschaft und Druckschmerz begleiten die Erscheinung. Die Infiltration erreicht ihr Maximum nach 48 Stunden und noch nach 4 bis 10 Tagen ist sie an einer charakteristischen Verfärbung und Schuppung zu erkennen. Hamburger [(33), S. 31, 137] versteht unter der Stichreaktion ebenfalls eine Reaktion des Injektionsdepots, eine mehr oder weniger umschriebene druckschmerzhafte Rötung und Schwellung, die mindestens 3 Tage andauern muß. Zu diesen charakteristischen Merkmalen gehört ferner eine leichte Verdickung und bräunlichrote Verfärbung, die noch wenigstens 4 bis 5 Tage zu beobachten ist. Hamburger hält die Stichreaktion für die feinste aller Reaktionen im Kindesalter. Sie fehlt verschwindend selten bei aktiver Tuberkulose. Hamburger

hat nur eine einzige Ausnahme zu verzeichnen, bei welcher bei 1 mg die Stichreaktion negativ war, eine frische Bronchialdrüsentuberkulose bei Meningitis pneumococcica. Doch ist zu bedenken, daß die Empfindlichkeit bei Pneumonie herabgesetzt sein kann, eine Beobachtung, die wir bei der Pirquetschen Reaktion mehrmals machten. Bei vorgeschrittenen Fällen schwindet die Kutanreaktion vor der Stichreaktion; fehlt die Stichreaktion bei 0·0001 g und nach einer zweiten Injektion von 0·001 g (nach 24 Stunden gemacht) ebenfalls, so kann man nach Hamburger im allgemeinen eine aktive Tuberkulose ausschließen. Daß unverdünntes oder wenig verdünntes Tuberkulin auch beim gesunden Tuberkulosefreien eine Stichreaktion geben kann, haben wir schon erwähnt.

Andere Autoren, z. B. Bandelier und Roepke (32), haben die Stichreaktion bei Tuberkulininjektionen so selten vermißt, daß ihr Fehlen bei Allgemeinreaktion an eine Pseudoreaktion denken läßt, desgleichen Reuschel (70). Es frägt sich nur, was die verschiedenen Autoren unter Stichreaktion verstehen. Bandelier und Roepke [(32), S. 69] sprechen von einem mehr oder weniger deutlichen lokalen Infiltrat, Engel von einer diffusen Schwellung, die den halben Rücken einnehmen kann, und über der die Haut oftmals gerötet ist [(101), S. 274]. Die Neigung zur Stichreaktion ist weiter nach Engel individuell verschieden, da manche Kinder sie fast stets, andere wiederum sie fast nie aufweisen. Diese diffuse Schwellung widerspricht der Beschreibung Hamburgers und Reuschels einer mehr oder weniger scharf umgrenzten Schwellung und Rötung. Es sei auch erwähnt, daß Bandelier und Roepke [(32), S. 77], die eine Stichreaktion fast nie vermißt haben, doch die Stichreaktion im Sinne Hamburgers als Diagnostikum in der Kinderheilkunde nicht für ganz zuverlässig halten. Eine ähnliche Ansicht hatte auch schon Binswanger (85) ausgesprochen, der unter seinen 261 Fällen nur eine Stichreaktion zu verzeichnen hat (Nr. 348, Tabelle 2, S. 145)! Allerdings bezieht sich diese 1906 gemachte Erfahrung Binswangers nicht auf die von Reuschel (1908) und Hamburger (1910) beschriebene Stichreaktion, er spricht nur von einer von mehreren Autoren beschriebenen Stichreaktion (wahrscheinlich Escherich, Schick).

Schick (122) beschreibt die Stichreaktion nach Escherich (51), die „in den schlimmsten Fällen zu einer ödematösen Schwellung oft des ganzen Armes (Schick injizierte am Unterarm), bei erysipelartiger Rötung und starker Empfindlichkeit, führte", und zwar war sie um so prompter und intensiver, je weniger weit die Zeit der Infektion zurücklag. Nach Escherich (51) neigt die Haut mancher tuberkulösen und „skrofulösen" Individuen besonders im Kindesalter zu einer intensiven Stichreaktion. Im übrigen hat er Stichreaktion bei Haut,- Knochen- und Viszeraltuberkulose nur in einzelnen Fällen beobachtet. Bei Fehlen einer Allgemeinreaktion sah er sie nie. In diesen Punkten weichen seine Beobachtungen von denen Hamburgers ab, der eine Stichreaktion nie vermißt hat (eine Ausnahme!), während seine Schilderung der Stichreaktion mit

der von Reuschel und Hamburger in der Hauptsache übereinstimmt.

Petruschky [(31), S. 564] spricht von lokalen Entzündungserscheinungen um die Stichstelle herum. Ebenso Otten (125), der die Stichreaktion im Einverständnis mit Romberg [(127), S. 76) für inkonstant erklärt und ihr keine weitergehende Bedeutung zuerkennt. (Otten hat nur in 23% von Fällen der Tübinger medizinischen Klinik Stichreaktionen zu verzeichnen, und zwar in 3% Fällen ohne Allgemein- und Herdreaktion.) Diese Erfahrungen von Otten und von v. Romberg sind um so wichtiger, als sie sich auf Erwachsene beziehen, bei denen nach Bandelier und Roepke [(32), S. 78] die Stichreaktion sehr scharf, ja, zu scharf ist, da sie auch bei Tuberkulindosen von 0·005 bis 0·01 cm^3 ohne Allgemeinreaktion auftreten kann.

Was unsere Erfahrungen betrifft, so haben wir eine Stichreaktion öfter zu verzeichnen gehabt, die typische Hamburgersche Stichreaktion aber haben wir wiederholt in positiven Fällen vermißt. Allerdings, in den Fällen, in denen sie Hamburgers Beschreibung genau entspricht, gibt sie ein so typisches Bild, daß am positiven Ausfall der Reaktion, auch ohne Allgemeinreaktion, kein Zweifel auftauchen kann. [Vgl. Nr. 8, 24 (erste Injektion), 35 und 44 ohne allgemeine Reaktion; Nr. 37, 42, 45 und 48 mit Allgemeinreaktion.] Wir vermißten nur die Regelmäßigkeit in ihrem Auftreten. Besonders bezeichnend erscheint mir in dieser Hinsicht Fall 24. Nach der Injektion von 0·0001 g trat eine typische, über 14 Tage anhaltende Stichreaktion auf. Nach der Injektion von 0·001 g Allgemeinreaktion und am Injektionsdepot eine etwas diffuse, mehr oder weniger typische Reaktion, die sich jedenfalls nur knapp 3 Tage ziemlich unverändert erhielt, am 4. Tage schon undeutlich war, und auch keine von den beschriebenen Spuren hinterließ. Öfter als die typische Hamburgersche Stichreaktion fanden wir Reaktionen, die in ihrer Intensität und Dauer stark variierten. Manchmal fanden wir nur eine druckschmerzhafte Schwellung bei normaler Haut, andere Male eine mehr oder weniger flüchtige diffuse Rötung und Schwellung, in weiteren Fällen mehr zirkumskripte Infiltrationen, die aber am 3. Tage schon fast verschwunden waren. Von diesen Erscheinungen allein möchten wir den positiven Ausfall der Reaktion nicht abhängig machen, wenn wir auch zugeben müssen, daß sie verdächtig sind und daß wir bei völlig unverdächtigen Kindern auch diese atypischen Reaktionen meist vermißt haben. So beobachteten wir bei Nr. 15, 31, 38 (2., 3., 4. Injektion), 40, 43 mehr oder weniger deutliche Stichreaktionen ohne allgemeine Reaktionen, wir wagten es aber nicht, daraufhin die Reaktion als positiv zu betrachten, trotzdem es sich bei Nr. 31, 38, 43 um tuberkuloseverdächtige Kinder handelte. Atypische Stichreaktionen mit Allgemeinreaktion hatten wir in Fall Nr. 18, 20, 21, 24 (2. Injektion), 28, 29, 30, 41, 42 zu verzeichnen, Allgemeinreaktion allein in Fall Nr. 22 und 28. In Fall 28 handelt es sich um eine sichere Tuberkulose mit Herdreaktion; an der Injektionsstelle war außer einer kleinen Papel am Einstich nur leichter Druckschmerz. In Fall 22

dürfte man an eine Pseudoreaktion denken, um so mehr, als es sich um eine Scharlachrekonvaleszentin handelt. Jedenfalls muß man bei Allgemeinreaktion mit Ausbleiben jeder Stichreaktion den Fall sehr sorgfältig untersuchen, um jede Möglichkeit einer Pseudoreaktion auszuschließen. Es dürften nur seltene Fälle sein, die einmal mit Tuberkulose infiziert worden sind und in denen jede Veränderung an der Stelle des Injektionsdepots fehlt, und insofern hat also auch die atypische Stichreaktion ihre diagnostische Bedeutung.

Hamburger sucht eine Fieberreaktion dadurch zu vermeiden, daß er nur bei negativem Ausfall der Kutanreaktion und nicht später als 2mal 24 Stunden nach der Pirquetisierung 0,0001 g Alttuberkulin injiziert, zu einer Zeit also, in welcher die Empfindlichkeit infolge der ersten Tuberkulinisierung noch nicht gesteigert sein kann. Aus demselben Grunde gibt er bei negativem Ausfall der ersten Injektion die zweite Dosis schon nach 24 Stunden.

Trotz all dieser Vorsichtsmaßregeln bleibt die Tatsache bestehen, daß eine Fieberreaktion schon bei 0,0001 g auftreten kann, ja, bei noch geringeren Dosen, wenn das auch nach negativer Kutanreaktion nur in seltenen Fällen der Fall sein dürfte. Man vergesse auch hier nicht, daß der Zustand der Haut bei dem Zustandekommen der Pirquetschen Reaktion eine wichtige Rolle spielt, und daß keine absolute Gesetzmäßigkeit besteht zwischen dem Ausfall der Kutanreaktion und der Injektionsdosis, bei welcher eine Allgemeinreaktion erfolgen kann. Wir möchten hier den Fall Nr. 49 anführen, der ein neunjähriges, an chronischer Bronchiolektasie [Vogt (142)] leidendes Kind betrifft. Die Pirquetsche Reaktion fiel 2mal negativ aus. Eine erste subkutane Injektion von 0·0001 g Tuberkulin blieb erfolglos, eine zweite von 0·001 g ergab eine zweifelhafte, eine dritte von 0·001 g eine deutliche Stichreaktion neben leichter Allgemeinreaktion. Erst nach dieser dritten Injektion fiel die nunmehr wiederholte Kutanimpfung positiv aus. Binswanger (85) und Mettetal (38) haben in der überwiegenden Mehrzahl ihrer Fälle mit 0·001 g eine Allgemeinreaktion erzielt. Auch wir können Reuschels Ansicht, daß eine Dosis von $^1/_{10}$ mg Tuberkulin ($^2/_{10}$ mg einer Lösung von 0·005/0,01 g, selten Fieber bis zu 38° hervorruft, nicht teilen. Wir möchten aber nochmals betonen, daß eine Auswahl der Fälle, wie sie Hamburger getroffen hat — er injiziert nur nach negativer Kutanreaktion — eine Fieberreaktion auf so geringe Dosen mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt.

Außerdem, da Temperatursteigerungen auch noch nach 24 bis 30 Stunden auftreten können, scheint es uns doch etwas bedenklich, so schnell eine zweite stärkere Dosis zu geben. Es könnte dadurch eine zu intensive Reaktion ausgelöst werden, mit all ihren möglichen Folgen, sahen wir doch schon bei 0,0001 g Fieber bis zu 40° auftreten (Nr. 28), allerdings bei einem Kinde, das auf die Kutanreaktion deutlich positiv reagiert hatte. Ferner muß berücksichtigt werden, daß die Kutanreaktion auch noch nach 48 Stunden positiv ausfallen kann (torpide Reaktion von v. Pirquet). Von einer absoluten Gefahrlosigkeit der Stichreaktion kann man also nicht sprechen, und so fordert auch ihre

Anwendung bei fiebernden Kindern eine ernsthafte Erwägung aller möglichen Folgen. Mir scheint bei fiebernden Kindern eher die Intrakutanreaktion angezeigt.

Bei der Intrakutanreaktion sind nach Mendel (139) Allgemeinerscheinungen fast mit Sicherheit auszuschließen. Sie übertrifft angeblich die Kutanreaktion an Genauigkeit und leistet bei größerer Gefahrlosigkeit nach den Tierexperimenten von Römer und Joseph (62) dasselbe wie die subkutane Injektion. Allerdings ist bei hoher Empfindlichkeit eines tuberkulösen Menschen eine vorsichtige Dosierung nötig, da sonst Hautnekrosen entstehen können [(62), S. 443]. Mendel bezeichnet die Intrakutanreaktion als Methode der Wahl, zum Nachweis versteckter tuberkulöser Herde. Im selben Sinn wie Mendel äußert sich Engel (140) und wir können ihm nur beistimmen, wenn er es für wünschenswert hält, daß man ihr mehr Beachtung schenkte. Eigene Erfahrungen über diesen Punkt fehlen uns, bis auf 2 oder 3 Fälle, in denen wir die Methode ihrer Gefahrlosigkeit wegen anwandten, da wir eine subkutane Injektion nicht riskieren wollten.

Fassen wir das über die Tuberkulinreaktionen Gesagte nochmals kurz zusammen, so sehen wir, das wir den positiven Ausfall der Tuberkulinreaktionen höchstens in den 2 ersten Lebensjahren als ein fast sicheres Zeichen einer aktiven Tuberkulose ansehen können — irgend einer aktiven Tuberkulose — denn, abgesehen von der Herdreaktion, besagen die Tuberkulinreaktionen nichts über den Sitz der Erkrankung, und auch für das Säuglingsalter schon können in dieser Beziehung Thiems (141) Worte gelten: „Beim Lebenden läßt sich schlummernde Lungentuberkulose durch unsere Untersuchungsarten, die Röntgendurchleuchtung eingeschlossen, weder immer nachweisen noch ausschließen. Dasselbe gilt von aktiven, tiefsitzenden Tuberkuloseherden im Anfang ihrer Entwicklung;“ d. h. in anderen Worten: Wir besitzen kein Mittel, das uns in jedem Fall eines klinisch aktiven Lungenprozesses die Diagnose der tuberkulösen Natur dieses Prozesses ermöglichte, kein Mittel, das uns erlaubte, latent aktive tuberkulöse Lungenprozesse nachzuweisen, keines auch, mit Hilfe dessen wir zwischen klinisch- oder latentaktiven tuberkulösen Herden und inaktiven Herden unterscheiden könnten.

Wir sehen also, daß wir auch im Säuglingsalter unsere Diagnose ganz auf das Gesamtbild des Falles stützen müssen, in welches der Ausfall der Tuberkulinreaktion sich wie ein anderes Symptom einfügt. Unter den von uns angeführten Fällen befinden sich mehrere, bei denen nur durch diese Betrachtung des Falles in toto eine Lungentuberkulose angenommen oder ausgeschlossen werden konnte. Immer wieder trifft man Kinder, die von ihrem Arzt für tuberkulös angesehen werden und bei denen sich bei sorgfältiger, und länger dauernder klinischer Beobachtung kein Anhaltspunkt für Tuberkulose ergibt. Irgend ein Symptom wurde herausgegriffen und zusammenhangslos im Sinne einer Tuberkulose verwendet, so z. B. eine positive Pirquetsche Reaktion, die doch nur im Krankheitsbilde eine Bedeutung erlangen kann für die Diagnose Tuberkulose. So wurde uns

im Juni 1912 ein Junge von $8^1/_2$ Jahren zugeführt, F. K., J.-Nr. 235, 12/13, der seit einem Jahre wegen Tuberkuloseverdacht die Schule nicht mehr besuchte. Wir fanden auch nicht den geringsten Anhaltspunkt für diese Wahrscheinlichkeitsdiagnose. Die Lungen waren frei, das Wohlbefinden ausgezeichnet. Es wäre ein grober Fehler gewesen, den positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion im Sinn einer Tuberkulose verwenden zu wollen. Das Gegenstück zu diesem Knaben bildet ein etwas älteres Mädchen, W, F., J.-Nr. 345, 12/13, das ebenfalls seit einem Jahr als tuberkuloseverdächtig der Schule fern bleibt, dafür aber zu Hause die kleinen Geschwister versorgt! Gesundes Mädchen, in gutem Ernährungszustande, Lungen völlig frei, keinerlei Anhaltspunkt für irgend welche Erkrankung. Pirquet positiv.

In demselben Zusammenhang möchten wir die Fälle 26, 27, 30 und 33 erwähnen. Im Falle 26 wurde das Kind, ein Mädchen in blühendem Allgemeinzustand auf Wunsch der Eltern zur Beobachtung in die Klinik aufgenommen, da es „seit Jahren huste". Klinisch ergab sich außer einer positiven Tuberkulinreaktion, die ja bei 10jährigen Kindern keine Seltenheit ist, kein Anhaltspunkt für Tuberkulose. Fall 27 wies allerdings öfter subfebrile Temperaturen auf, die aber durch Neigung zu Anginen und durch chronische Pharyngitis völlig aufgeklärt wurden. Kräftiges 13jähriges Mädchen, kein Lungenbefund. In Fall 30 handelte es sich nur um ein verwahrlostes Kind, das in der Klinik aufblühte und sich auch weiterhin gut entwickelt hat. Fall 33 betrifft ein anamnestisch belastetes Mädchen, das vom Tuberkulosefürsorgeverein der Klinik zur Beobachtung überwiesen wurde, sich aber als völlig unverdächtig herausstellte. Es ist unzulässig, Fälle dieser Art lediglich auf Grund einer positiven Tuberkulinreaktion unter die Tuberkuloseverdächtigen zu rechnen, was immer und immer wieder kritiklos geschieht; denn auch in der Tuberkulindiagnostik beruht die Verwertung unserer Erfahrungen auf den Beobachtungen und Überlegungen am Krankenbett oder muß wenigstens darauf beruhen, wenn sie fruchtbar sein soll; und auch ganz besonders für die Tuberkulindiagnostik können Czernys Worte in seiner ersten Vorlesung in Straßburg (143) gelten: „Auf der genauen klinischen Beobachtung basieren unsere Diagnosen und therapeutischen Eingriffe. Sie muß einzig und allein die Richtschnur für unser ärztliches Handeln und die Grundlage aller Forschungen bilden."

Schlußsätze.

1. Die Tuberkulinreaktionen sind für praktische Zwecke als spezifisch anzusehen.

Vom theoretischen Standpunkt aus läßt sich ihre Spezifität allerdings nicht streng beweisen.

Die praktische Erfahrung lehrt, daß eine weitgehende Übereinstimmung herrscht zwischen dem Ausfall der Tuberkulinreaktionen

einerseits und den Ergebnissen der klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen anderseits.

2. Der positive Ausfall der Tuberkulinreaktionen ist im Säuglingsalter so gut wie immer für das Bestehen einer aktiven Tuberkulose beweisend. Im späteren Kindesalter ist er nur ein Beweis einer einmal stattgehabten tuberkulösen Infektion.

3. Der negative Ausfall der Tuberkulinreaktionen ist weder im Säuglingsalter noch im späteren Kindesalter streng beweisend für das Fehlen von Tuberkulose. Die Kutanreaktion versagt häufig, trotz vorhandener Tuberkulose, bei weit vorgeschrittenen Erkrankungen, sowie bei Individuen, die an anderweitigen akuten Infektionen (Masern, Pneumonie) erkrankt sind.

Der Zustand der Haut ist für den Charakter der Pirquetschen Reaktion von Bedeutung. Exsudative Kinder reagieren meist intensiv.

4. Aus der Intensität und Dauer der Tuberkulinreaktionen, sowie aus der Höhe der erfolgreichen Dosis bei subkutaner Injektion ist kein Schluß erlaubt auf die Aktivität oder Inaktivität des tuberkulösen Prozesses.

5. Eine vorsichtige, kritische Beurteilung einer Temperatursteigerung nach Tuberkulininjektion ist absolut notwendig. Kinder können schon aus geringfügigen Ursachen unvermutete, plötzliche Temperatursteigerungen aufweisen. Besonders deutlich zeigt sich dies bei Scharlachrekonvaleszenten und bei exsudativen Kindern, zumal solchen mit chronischen Nasen-Rachenaffektionen.

6. In allen zweifelhaften Fällen ist die Wiederholung der Reaktion unerläßlich.

7. Die sogenannte Herdreaktion ist nur selten zu verwerten, weil die Intensität der Symptome bei allen Lungenerkrankungen schnellem Wechsel unterliegt. Ist sie einwandfrei nachweisbar, so ist sie ein sicheres Zeichen einer aktiven Tuberkulose.

8. Die positiven Resultate der Kutanreaktion bleiben hinter den positiven Resultaten der subkutanen Reaktion zurück.

9. Die subkutane Injektion ist nicht ganz ungefährlich, und deshalb sind wir verpflichtet, bei ihrer Ausführung mit größter Vorsicht vorzugehen.

Die Kutanreaktion ist praktisch ungefährlich, wenn es auch dabei gelegentlich zu Allgemeinsymptomen, wie Fieber usw., kommen kann.

10. Stichreaktionen werden von mehreren Autoren beschrieben, ihre Angaben sind aber nicht übereinstimmend.

Bei Allgemeinreaktion fehlt eine Reaktion an der Stelle der Injektion selten, die typische von Reuschel und Hamburger beschriebene Stichreaktion aber ist nicht regelmäßig zu beobachten.

Die Stichreaktion mit den von Reuschel und Hamburger angegebenen Dosen schließt eine Temperatursteigerung nicht völlig aus.

11. Die Intrakutanreaktion besitzt alle Vorzüge der Hamburgerschen Stichreaktion und schließt eine Allgemeinreaktion weit sicherer aus.

12. Der diagnostische Wert der Tuberkulinreaktionen ist vielfach überschätzt worden. Der positive oder negative Ausfall der Tuberkulinreaktionen fügt sich, wie jedes andere Symptom, in den Rahmen des klinischen Bildes ein und darf nur in diesem Zusammenhang zur Diagnose mit herangezogen werden.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Vogt, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und durch sein Interesse und seine wertvollen Ratschläge in jeder Hinsicht fördernd auf dieselbe einwirkte, meinen innigsten Dank aussprechen.

Tabellarische Übersicht der mit

	Name	J.-N.	Alter	Art der Erkrankung	Lungenbefund
1.	Zirngiebel Salome	1458 $^{11}/_{12}$	12 M.	Abgelaufene Bronchopneumonie. Rachitis	
2.	Ehrhard Franzis.	1163 $^{11}/_{12}$	21 M.	Abgelaufene Bronchopneumonie. Rachit.	—
3.	Dorbath Camille	1358 $^{11}/_{12}$	21 M.	Rachitis. Exsudative Diathese	—
4.	Wasen Josephine	1076 $^{11}/_{12}$	19 M.	Rachitis	
5.	Gutfreund Joh. .	180 $^{12}/_{13}$	19 M.	Folgezustände von Heine-Medinscher Krankheit	—
6.	Sinn Friedrich .	178 $^{12}/_{13}$	12 M.	Rachitis. Pharyngitis. Bronchitis	Lunge o. B. zur Zeit der Injektion
7.	Heili Robert . .	1094 $^{10}/_{11}$	16 M.	Exsudative Diathese	Zeitweise diff. bronchitische Geräusche
8.	Geist Alice . . .	84 $^{12}/_{13}$	2 J.	Pertussis. Chronische Pneumonie	Zur Zeit der Injektion kein Befund
9.	Kämmer Joh. .	1352 $^{11}/_{12}$	$2^1/_2$ J.	Gonorrhöe	—
10.	Ludwig Marie .	6 $^{12}/_{13}$	2 J.	Rachitis, impetigo contagiosa	
11.	Bordier Karoline.	1038 $^{11}/_{12}$	2 J.	Otitis media, Angina, Nephritis. Prolapsus ani.	
12.	Fritsch Alphonse.	1234 $^{11}/_{12}$	2 J.	Rachitis	—
13.	Gehuber Hedwig.		2 J.	Impetiginöses Ekzem	—

Tuberkulin injizierten Fälle.

Pirquet	Tuberkulininjektion				
	Datum 1912	Dosis in g	Stichreaktion	Allgemeinreaktion	Herdreaktion
	3. April	0·00001 intrakut.	—	—	—
	11. April	0·0001 subkut.	—	—	—
—	15. April	0·0001	—	—	—
	19. April	0·001	—	—	—
	17. April	0·0001	—	—	—
	20. April	0·001	—	—	—
2× neg.	30. April	0·0001	—	—	—
	3. Mai	0·001	—	—	—
—	31. Mai	0·0001	—	—	—
	5. Juni	0·001	—	—	—
— (1×)	3. Juni	0·0001	—	—	—
	10. Juni	0·001	—	+ ?	—
	15. Juni	0·001	—	neg	—
2× neg.	7. April	0·0001	—	—	—
	10. April	0·001	—	—	—
+	24. Mai	0·0001	typ. Stichreakt.	+ ?	—
	13. Juni	0·0001	—	—	—
neg. 2×	4. Mai	0·0001	—	—	—
	8. Mai	0·001	—	—	—
neg. 2×	26. April	0·0001	—	—	—
	29. April	0·001	—	—	
neg.	11. April	0·0001	—	—	—
	16. April	0·001	—	—	—
neg.	17. April	0·0001	—	—	—
	20. April	0·001	—	—	—
neg.	16. April	0·0001	—	—	—
	20. April	0·001	—	—	—

	Name	J.-N.	Alter	Art der Erkankung	Lungenbefund
14.	Wirtz Irene . .	1302 $^{11}/_{12}$	$2^1/_2$ J.	Abgelaufene Bronchopneumonie. Rachit.	—
15.	Lonchamps Emil	1426 $^{11}/_{12}$	$2/^1_2$ J.	Abgelaufene Bronchopneumonie	Dämpfung r. Zwischen Sternum und Mamillarlinie, kein Auskultationsbefund
16.	Weirich René . .	1228 $^{11}/_{12}$	2 J.	Abgeheilte Bronchopneumonie. Exsud. Diathese	—
17.	Waasen Helene .	1334 $^{11}/_{12}$	$3^1/_2$ J.	Scharlach	—
18.	Heuer Marcel . .	1130 $^{11}/_{12}$	3 J.	Varizellen	—
19.	Schwarz Marie .	1103 $^{11}/_{12}$	3 J.	Gonorrhöe. Abgelaufene Pneumonie	—
20.	Heim Elise . . .	1007 $^{11}/_{12}$	$3^1/_2$ J.	Oxyuren	Vereinzelt grobes Rasseln
21.	Kutsch Lucie . .	1373 $^{11}/_{12}$	$1^1/_2$ J.	Pleuritis exsudativa	l. h. u. und l. seitlich Schallverkürzung

Pirquet	Tuberkulininjektion				
	Datum 1912	Dosis in g	Stichreaktion	Allgemeinreaktion	Herdreaktion
neg. 2×	29. Febr.	0·0001	—	—	—
	4. März	0·001	—	—	—
neg.	19. März	0·0001	—	—	—
	23. März	0·001	diffuse Schwellung bei unverändert. Haut	Temperatursteigerung um $^{7}/_{10}{}^{0}$ bis 38·2°. Puls 144	—
	3. April	0·001	hühnereigroße Schwell. u. Röt. nicht typisch	—	—
neg.	9. April	0·0001	—	—	—
	13. April	0·001	—	—	—
neg.	24. März	0·0001	—	—	—
	30. März	0·001	—	—	—
+	4. Mai	0·0001	flücht. Schwell.	—	—
	8. Mai	0·001	diffuse Rötung u. Schwellung	Temperatursteigerung auf 38·1°	—
neg. 2×	4. Mai	0·0001	—	—	—
	8. Mai	0·001	—	—	—
+	24. Mai	0·0001	k. typ. Stichr.	—	—
	15. Juni	0·001	k. typ. Stichr.	+	—
+	22. März	0·0001	—	? 4 Tage anhaltende Temperatursteigerung 48 St. post injectionem	? am 4. Tage post inject. Dämpfung l. h. u., abgeschwächt. Atmen, l. seitlich u. l. h. Knistern vom 26. März bis 29. März
	3. April	0·0001	diff. Schwell. b. norm. Haut	Temperaturst. um $^{5}/_{10}{}^{0}$ 28 St. p. i.	+ ? scharfes Expirium am l. Hilus
	12. April	0·001	+ ? hühnereig. Inf. k. typ. Stichr.	+ 6 Stunden post injectionem	—

	Name	J.-N.	Alter	Art der Erkrankung	Lungenbefund
22.	Heupel Martha .	1378 $^{11}/_{12}$	5 J.	Scharlach.	—
23.	Zehnter Léonie .	103 $^{12}/_{13}$	6 J.	Ekzem d. Kopf.	—
24.	Ludwig Anna . .	244 $^{10}/_{11}$	6 J.	Chronische Pneumonie	r. v. u. Dämpf. u. feinbl. feucht. Rasseln
25.	Heinzelmann Juliette . . .	23 $^{12}/_{13}$	7 J.	Abgelaufener Gelenkrheumatismus	—
26.	Zehnter Johanna	102 $^{12}/_{13}$	7 J.	Kopfekzem	—
27.	Zimmer Marie. .	122 $^{12}/_{13}$	7 J.	Neuropathie Taenia sagin.	—
28.	Christensen Anna	79 $^{12}/_{13}$	7 J.	Stomatitis ulcerosa	–
29.	Joseph Siegfried.	154 $^{12}/_{13}$	8 J.	Chronische Bronchiolektasie	l. h. u. Schallverkürzung u. zeitw. Rasseln
30.	Nadig Lucie . .	90 $^{12}/_{13}$	8 J.	Tuberkuloseverdacht	—
31.	Haas Emilie . .	1369 $^{11}/_{12}$	8 J.	Verdacht auf Bronchialdrüsentuberkul.	r. n. d. Sternum 5-markstückgroße Dämpf. l. o. scharfes Atmen. Giemen beiderseits am Hilus
32.	Biermann Else .	163 $^{12}/_{13}$	9 J.	Abgelaufene Pneumonie	—
33.	Münsher Luise .	1495 $^{11}/_{12}$	9 J.	Tuberkuloseverdacht	—

Pirquet	Tuberkulininjektion				
	Datum 1912	Dosis in g	Stichreaktion	Allgemeinreaktion	Herdreaktion
neg.	24. März	0·0001	—	—	—
	29. März	0·001	—	+ Maximum der Temperatursteigerung 38·5°, 45 St. post injection.	—
neg.	20. Mai	0·0001	—	—	—
±	8. März	0·0001	typ. Stichreakt.	—	—
	15. März	0·001	mehr o. weniger typ. Stichreakt.	±	—
neg. 2×	29. April	0·0001	—	—	—
	2. Mai	0·001	—	—	—
neg.	20. Mai	0·0001	—	—	—
	25. Mai	0·001	—	—	—
±+			typ. Stichreakt. Lymphangitis, Schwellung d. Axillardrüsen	+	—
+	24. Mai	0·0001	Druckschmerz ohne Infiltrat.	+	+ (Drüs.)
	4. Juni	0·0001	atyp. Stichr.	±	+ (Drüs.)
±+	28. Mai	0·0001	umschriebene, am 3. T. schon weniger deutl. Infiltration	±	—
±+	10. Mai	0·0001	2 T. dauernde, zirkumskripte, leicht schmerzhafte Infiltr.	±	
±+	18. Febr.	0·0001	leichte Schwell.	—	
	22. Febr.	0·001	atyp. Stichr.	—	
	25. Febr.	0·001	atyp. Stichr.		
neg.	31. Mai	0·0001	—	—	
	3. Juni	0·001	—	—	—
+	9. April	0·0001	—	—	
	13. April	0·001	—	—	—

	Name	J.-N.	Alter	Art der Erkankung	Lungenbefund
34.	Weber Martha .	1285 $^{11}/_{12}$	9 J.	Scharlach	
35.	Allheily Marie . .	1311 $^{11}/_{12}$	9 J.	Scharlach	—
36.	Essinger Joseph .	152 $^{12}/_{13}$	9 J.	Ösoph.-Strikt.	—
37.	Krebs Marie . .	76 $^{12}/_{13}$	10 J.	Suspicium apicis	—
38.	Jessel Marcel . .	1489 $^{11}/_{12}$	10 J.	Suspicium apicis d.	r. h. o. Schallverkürzung, r. Krönigsches Lungenfeld $1^1/_2$ cm schmäl. als l.
.	Müller Alfred . .	1368 $^{11}/_{12}$	$11^1/_2$ J.	Bronchiolektasie	l. h. u. Schallverkürzung u. feucht. Rasseln
40.	Disser Margarete	1467 $^{11}/_{12}$	11 J.	Tuberkuloseverdacht	r. h. o. leichte Schallverkürz. r. Krönigsches Lungenfeld 1 cm schmäler als l.
41.	Neumann Josefine	1316 $^{11}/_{12}$	11 J.	Scharlach.	—
42.	Kapp Luise . . .	1494 $^{11}/_{12}$	12 J.	Angina follicularis	—
43.	Kaltenbach Paul	1225 $^{11}/_{12}$	13 J.	Pleuritis exsudativa	l. h. u. Schallverkürzung

Pirquet	Tuberkulininjektion				
	Datum 1912	Dosis in g	Stichreaktion	Allgemeinreaktion	Herdreaktion
neg.	22. März	0·0001	—	—	—
	26. März	0·001	—	—	-
neg.	22. März	0·0001	—	—	—
	26. März	0·001	typ. Stichreakt.	—	—
+	5. Juni	0·0001	—	—	—
+ +	27. April	0·0001	flücht. Schwell. u. Rötung	—	—
	2. Mai	0·001	3 T. dauernde, ziemlich umschriebene, kleinhandtellergroße Infiltration	+	—
	11. April	0·0001	—	—	—
+ +	15. April	0·0005	diffuse, flüchtige Infiltrat.	?	—
	18. April	0·0005	undeutl. Röt.	—	—
	22. April	0·001	ger. Schwellung		
	29. April	0·002	24stünd. Röt. u. Schwellung	+	—
neg. 2×	22. März	0·0001	—	—	-
	19. April	0·001	—	—	—
+ 2. mal	5. April	0·0001	hühnereigroße Schwellung nicht typisch	-	
+	20. März	0·0001	—	—	
	25. März	0·001	hühnereigroße, flüchtige Schwellung u. Rötung	+ ? 46 Stunden post injection. Steigerung um $^{6}/_{10}{}^{0}$	-
+	9. April	0·0001	leichte Rötung u. Schwellung	? 40 St. post injectionem Steigerung um $^{5}/_{10}{}^{0}$	
	13. April	0·001	typ. Stichreakt.	+	
+	5. April	0·0001	diff. flücht. Röt. u. Schwellung	—	-

	Name	J.-N.	Alter	Art der Erkankung	Lungenbefund
44.	Huber Anna . .	63 $^{12}/_{13}$	13 J.	Tuberkulose-verdacht. Neuropathie	—
45.	Divoux Kathar. .	1286 $^{11}/_{12}$	13 J.	Tuberkulose-verdacht	Schallverkürz. der r. Spitze, r. Krönigsches Lungenfeld 1 cm schmäler r. h. o. scharfes Exspirium, vereinz. Knistern
	Nachtrag.				
46.	Huss Mathilde .	327 $^{12}/_{13}$	7 J.	Tuberkulose-verdacht	—
47.	Huss Irma . . .	328 $^{12}/_{13}$	2 J.	Exsudative Diathese Spina ventosa	—
48.	Reeb Maria Kath.	787 $^{12}/_{13}$	$9^1/_2$ J.	Tuberkulose-verdacht	r. o. Schallverkürzung und feuchtes Rass.
49.	Ludwig Eduard .	595 $^{12}/_{13}$	18 M.	Rachitis	—
50.	Weber Anna . .	594 $^{12}/_{13}$	10 J.	Bronchiolektasie	l. h. u. und l. seitlich Schallverkürzung u. einzelnes Giemen u. feucht. Rasseln
51.	Hopp Salome . .	432 $^{12}/_{13}$	14 J.	Neuropathie	—
52.	Herion Paula .	480 $^{12}/_{13}$	9 J.	Chronische Pneumonie. Tuberkulose-verdacht	an zirkumskr. Stelle Rasselgeräusche

Pirquet	Tuberkulininjektion				
	Datum 1912	Dosis in g	Stichreaktion	Allgemeinreaktion	Herdreaktion
++	6. Mai	0·0001	typische Stichreaktion		
2. mal schw. +	4. März	0·00001	—		
	6. März	0·0001	—	—	—
	9. März	0·001	typische Stichreaktion	+	
+	8. Nov.	0·0001	typische Stichreaktion	+	
neg. 2)	18. Sept.	0·0001	—		
	30. Sept.	0·001	—	—	—
+ erst nach der 3. Tuberkulininjektion	4. Sept.	0·0001	leichte flücht. Röt. u. Schwell.		
	7. Sept.	0·001	desgleichen	—	—
	12. 8ept.	0·001	ziemlich typ. Stichreaktion	+	—
+	6. Juli	0·0001	—	—	
	9. Juli	0·001	flüchtige Schwell. u. Röt.	—	—
+	8. Aug.	0·0001	5-Markstückgroße Infiltration, die am 3. Tage schon zurückgegangen war	+ 37 St. post injectionem	

Literatur.[1])

1. Oppert E., La culi-réaction à la tuberculine. Thèse de Paris, 1908.

2. Koch R., Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 46 a.

3. Derselbe, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3.

4. Derselbe, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 43.

5. Hertwig O., Über d. physiol. Grundlage d. Tuberkulinwirkung, Jena, 1891.

6. Preisich K. und Heim P., Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Zentralbl. f. Bakteriol., 1902, Bd. 31.

7. Marmorek H., Sérum et vaccin antituberculeux. Arch. gén. de méd., Jahrg. 80, 1903, Bd. 2, S. 2945 bis 2958.

8. v. Pirquet C. und Schick B., Zur Theorie d. Inkubationszeit. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 45.

9. v. Pirquet C., Allergie. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1908, Bd. 1.

10. Derselbe, Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wiener med. Wochenschr., 1907, 7. Juli.

11. Wassermann und Bruck, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkuloseerkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 12.

12. Christian M. und Rosenblat St., Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und -Immunität. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 39.

13. Bauer J., Über Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1909, Bd. 13, S. 383 bis 426.

14. Engel und Bauer, Über die Bedeutung und die Spezifität der „komplementbindenden Antikörper" bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 44.

15. Citron J., Über Tuberkulose-Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 36.

16. Wolff M. und Mühsam H., Mil Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschrift, 1908, Nr. 35.

17. Cohn S., Über komplementbindende Tuberkulose-Antikörper und ihre Beziehungen zur Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschrift, 1908, Nr. 28.

18. Pickert M. und Löwenstein E., Eine neue Methode zur Prüfung der Tuberkulinimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 52.

19. Pickert M., Über natürliche Tuberkulinresistenz. Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 23.

20. Derselbe, Über das gesetzmäßige Auftreten von Tuberkulinantikörpern im Laufe der spezifischen Behandlung und seine Bedeutung für die Therapie. Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 35.

21. Meyer F. und Schmitz K. E. F., Über das Wesen d. Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 42.

[1]) Die Literatur konnte nur bis zum 15. Dezember 1912 berücksichtigt werden.

22. Joseph, Zur Theorie der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1910, Bd. 17.

23. Helmholz, Über passive Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experiment. Therap., 1909, Bd. 3.

24. Moro E., Experiment. u. klin. Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Wiesbaden. 1910.

25. Bessau G., Experimentelle klinische Tuberkulinstudien. Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Münster i./W., 15. bis 18. September 1912. Jahrbuch f. Kinderheilk., Oktober 1912, Bd. 75.

26. Bauer und Engel, Tuberkuloseimmunität und spezifische Therapie. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1909, Bd. 13, S. 427 bis 437.

27. Bertarelli E., Über die Immunisierung des gesunden Menschen mit Kochschem Tuberkulin. Zentralbl. f. Bakteriol., 1909, Bd. 48, S. 353 bis 357.

28. Löwenstein E. und Rappaport E., Über d. Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 23.

29. Römer P. H., Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klinik. d Tuberkulose, Bd. 11, S. 79 bis 142.

30. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 9, 1908.

31. Petruschky J., Die spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1912, Bd. 9, S. 557 bis 620.

32. Bandelier und Roepke, Lehrbuch d. spez. Diagnostik u. Therap. d. Tuberkulose. Würzburg, 1911,

33. Hamburger, Allg. Pathol. u. Diagnostik d. Kindertuberkulose, Leipzig und Wien, 1910,

34. Römer und Joseph, Prognose und Inkubationsstadium bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose. Berliner klin. Wochenschrift, 1909, Nr. 28.

35. Slatineano A. u. Danielopol D., Sensibilisation à l'infect. tuberculeuse par une injection préalable de tuberculine. Comptes rendus hebdom. des séances de la soc. de biol., 1908, Bd. 64, S. 418 bis 419.

36. Holmboe W., Über einige Fälle von Lungentuberkulose mit Dr. Marmoreks Antituberkuloseserum behandelt. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1908, Bd, 12, Heft 2.

37. Krokiewicz H. und Engländer B., Erfahrungen mit Marmoreks Serum bei der Lungenphthise. Wiener klin. Wochenschr., 1906, Nr. 11.

38. Mettetal G., Valeur de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose de la première enfance. Thèse de Paris, 1900.

39. Delteil und Carrieu, Congrès de médicine Montpellier, 1898, zitiert nach 38.

40. Buard, Gaz. des scienc. méd. de Bordeaux, Juni 1898, zitiert nach 38.

41. Hutinel M. V., Les effets des injections sous-cutanées chez les enfants tuberculeux. Soc. méd. des hôp., 1895, S. 233 bis 238.

42. Debove und Brühl, Des élévations de température produites par les injections sous-cutanées de sérum artificiel. Soc. méd. des hôp., 1895, S. 270.

43. Bertherand, Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire des jeunes enfants. Thèse de Paris, 1899.

44. Matthes M., Über die Wirkung einiger subkutan einverleibter Albumosen auf den tierischen, insonderheit auf den tuberkulös infizierten Organismus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1895, Bd. 54.

45. Kraus F., Immunität bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, 1905, Bd. 7.

46. Reiche A., Diagnostische Tuberkulininjektionen und Impfungen bei Säuglingen. Arch. f. Kinderheilk., 1908, Bd. 47.

47. Delanoe, De l'hypersensibilité tuberculeuse. Journ. de physiol. et de pathol. gén., 1909, Bd. 11, S. 441 bis 456.

48. Heilner, Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer) Vorgänge im Tierkörper. Zeitschr. f. Biol., 1908, Bd. 50.

49. Sevestre, Soc. méd. des hôp., 1895, S. 239.

50. Klimmer M., Die Häufigkeit, Bedeutung und spezifische Diagnostik der Rindertuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1911, Bd. 19.

51. Escherich, Resultate der Kochschen Injektionen bei Skrofulose und Tuberkulose des Kindesalters. Jahrbuch f. Kinderheilk., Bd. 33.

52. Naegeli O., Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. Virchows Arch., 1900, Bd. 160.

53. Slatineano A. und Danielopol D., Influence du traumatisme cérébral sur la réaction du cobaye normal aux injections sous-cutanées de tuberculine. Comptes rendus des séances de la soc. de biol., 1908, Bd. 64, S. 89 bis 90.

54. Tezner E., Über die Spezifität der Pirquetschen Reaktion. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 10, 1911, Nr. 3.

55. Rolly Fr., Über d. Beeinflussung der durch Bakterientoxine hervorgerufenen Hautreaktionen. Münchner med. Wochenschr., 1911, Nr. 24.

56. Schläpfer, Beiträge zur Frage der Spezifität der kutanen Tuberkulinreaktion nach v. Pirquet. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1908, Bd. 9.

57. Aronade O., Die diagnostische Bedeutung der Stauung bei der v. Pirquetschen Impfung. Versammlung der Vereinigung südwestdeutscher Kinderärzte. Jahrbuch f. Kinderheilk., 1909, Bd. 69, S. 338.

58. Sorgo J., Die Toxinempfindlichkeit der Haut des tuberkulös infizierten Menschen. Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 22.

59. Joannovics und Kapsammer, Untersuchungen über die Verwertbarkeit neuer Methoden zur Diagnose der Tuberkulose im Tierversuch. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 45.

60. Levi S., Beiträge zu den neueren Untersuchungsmethoden zur Erkennung der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 5.

61. Wolff M., Kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulininjektion. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 6.

62. Römer und Joseph, Tuberkulose und Tuberkulinreaktion. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 17, 1910.

63. Martin G., Praktische Erfahrungen mit der intrakutanen Tuberkulinreaktion bei Schweinen und Rindern. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 16.

64. v. Pirquet C., Die kutane Tuberkulinreaktion. Tuberkulosis, 1908, Bd. 7, Nr. 6.

65. Ganghofner, Über die Pirquetsche Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 41.

66. Ruck v. Silvio, Spezifische Hilfsmittel in der Diagnose und Prognose d. Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 13.

67. Radziejewski A., Über kutane Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Kinderheilk., 1911, Bd. 2, S. 520 bis 537.

68. v. Pirquet C., Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38.

69. Engel und Bauer, Erfahrungen mit der v. Pirquetschen Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 34, S. 1169.

70. Reuschel, Vergleichende Bewertungen der Tuberkulinreaktionen im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 7 und Nr. 8.

71. Brückner M., Über die kutane Tuberkulinprobe nach v. Pirquet. Jahrbuch f. Kinderheilk., 1908, Bd. 68, H. 3.

72. Behrend Charlotte, Über den Wert der Pirquetschen Kutanreaktion bei Kindern. Inaug. Dissert., Heidelberg, 1910.

73. Pál Lucács, Über den Wert der Pirquetschen Tuberkulinprobe im Säuglingsalter. Zitiert nach der Monatsschr. f. Kinderheilk., 1910, Referate Nr. 10.

74. Weichselbaum A. und Bartels G., Zur Frage der Latenz der Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr., 1905, Nr. 10.

75. Rabinowitsch L., Zur Frage latenter Tuberkelbazillen. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 2.

76. Pollak R., Über Säuglingstuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, 1911, Bd. 19.

77. Aronade O., Die Tuberkulose der Säuglinge. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1909, Bd. 4, S. 134 bis 164.

78. Morgenroth, Die kutane Tuberkulinimpfung nach v. Pirquet bei Kindern des ersten Lebensjahres. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 26.

79. Hutinel, Les maladies des enfants, Bd. 2 und 4, Paris, 1909.

80. Pfaundler und Schloßmann, Handbuch d. Kinderheilk., Bd. I. 2.

81. Stirnimann F., Tuberkulose im ersten Lebensjahr. Jahrbuch f. Kinderheilk., 1905, Bd. 61, S. 546 bis 774.

82. Holt L. E., Diseases of Infancy and Childbood, New York and London, 1911.

83. Hamburger F. und Sluka E., Beiträge zur Kenntnis der Tuberkulose im Kindesalter. Jahrbuch f. Kinderheilk., 1905, Bd. 62, H. 4, S. 517 bis 536. Tabelle S. 527.

84. Albrecht H., Über Tuberkulose des Kindesalters. Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 10.

85. Binswanger E., Über probatorische Tuberkulininjektionen bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk., 1906, Bd. 43, S. 121 bis 155.

86. Moro, Neuere Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Tuberkulose im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, München, Juni 1910.

87. Schreiber, Über das Kochsche Heilverfahren. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 8.

88. Bondy O., Über Kutanreaktion bei Neugeborenen. Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 49.

89. Feer, Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Karlsruhe, 6. und 7. Juni 1910, Münchner med. Wochenschr., 1910, Nr. 25.

90. v. Pirquet C., Die kutane Tuberkulinprobe. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., 1907, S. 32 bis 54.

91. Scheltema, Tuberkuloseinfektion unter dem poliklinischen Material des Groninger Kinder-Krankenhauses. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 1911, Bd. 74, S. 562.

92. Bernheim-Karrer, Über Pirquetsche Reaktion bei aspezifischer und spezifischer Überempfindlichkeit der Haut. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, 1910, Nr. 31, S. 1034 bis 1040.

93. Péhu M., Les réactions locales et générales à la tuberculine chez l'enfant. Arch. de méd. des enfants, 1912, Bd. 15, Nr. 7.

94. Hahn H., Über die Prognose der Säuglingstuberkulose. Monatsschr. f. Kinderheilk., Jänner 1912, Bd. 10, Nr. 10, S. 531 bis 568.

95. Zieler K., Experimentelle Untersuchungen über „tuberkulöse" Veränderungen an der Haut ohne Mitwirkung von Tuberkelbazillen (toxische Tuberkulose) und die Bedingungen ihres Entstehens. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 32.

96. Ferrand M. und Lemaire J., Klinische und histologische Untersuchungen der Hautimpfung mit Tuberkulin beim Kinde. La presse méd., 28. September 1907, zitiert nach der Monatsschr. f. Kinderheilkunde, 1907, S. 537.

97. Schloßmann A., Über die Entstehung der Tuberkulose im frühen Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 43, S. 101.

98. Hohlfeld, Über Säuglingstuberkulose. Verhandl. d. Gesellschaft f. Kinderheilk., 1907, S. 26 bis 28.

99. Ghon A., Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Berlin und Wien, 1912, S. 49.

100. Aronade O., Über Säuglingstuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1909, Bd. 13, S. 210.

101. Engel, Über das Verhalten der kindlichen Tuberkulose gegen Tuberkulin. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1909, Bd. 13, S. 304.

102. Geipel, Über Säuglingstuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1906, Bd. 53.

103. Küß G., De l'héredité parasitaire de la tuberculose humaine. Thèse de Paris, 1898, S. 298, 361, 395 bis 396.

104. Maleterre, Contribution à l'étude de la tuberculose de la première enfance. Thèse de Nancy, 1905.

105. Sehlbach, Über die Häufigkeit der Tuberkulose und die beiden Hauptzeitpunkte bei der Ansteckung mit derselben im Säuglingsalter. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 7.

106. Minski, Zur Frage der Tuberkuloseheilung im frühen Kindesalter. Inaug.- Dissert., Freiburg, 1908.

107. Siegert F., Die kutane Tuberkulinreaktion (v. Pirquet) im ersten Lebensjahr, speziell im ersten Lebenshalbjahr. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 39.

108. Feer, Die kutane Tuberkulinprobe (v. Pirquet) im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 1.

109. Moro, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., 1909, S. 147.

110. Wallerstein, Über den diagnostischen Wert der v. Pirquetschen Reaktion und die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulinkutanimpfungen. Berliner klin. Wochenschr., 1911, Nr. 10.

111. Grüner O., Die kutane Tukerbulinreaktion im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 27.

112. Roepke, Die Ergebnisse gleichzeitig angestellter Tuberkulinreaktionen. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1908, Bd. 9.

113. v. Pirquet C., Die kutane Tuberkulinprobe. Med. Klinik, 1907, Nr. 40.

114. Moro E. und Doganoff A., Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. Wiener klin. Wochenschr., 1907, Nr. 31.

115. Hertz R. und Thomsen O., Eine Untersuchung der „skrophulösen" Kinder im „Kysthospital" mittels des Untersuchungsverfahrens v. Pirquets und Wassermanns. Berliner klin. Wochenschr., 1911, Nr. 6.

116. Kögel, Über die Pirquetsche Hautreaktion in abgestuften Dosen in bezug auf die Diagnose und die Tuberkulintherapie bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1912, H. 1.

117. Ditthorn F. und Schultz W., Über Kutanreaktionen mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 28.

118. Schlüter R., Über den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 8.

119. Volk Heribert, Zur Frage der diagnostischen Bedeutung und der Ungefährlichkeit der Tuberkulinreaktionen, besonders der subkutanen. Inaug.-Dissert., Erlangen, 1910.

120. Franz, Ergebnis mehrjähriger Beobachtungen an Tausend im Jahre 1901/02 mit Tuberkulin zum diagnostischen Zwecke injizierten Soldaten. Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 28.

121. v. Pirquet C., The Cutaneous Tuberculin Test. Arch. of Pediatrics, 1910, S. 161.

122. Schick B., Die diagnostische Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Jahrbuch f. Kinderheilk., Bd. 61, 1905, S. 811 bis 844.

123. Vogt H. und Stricker N., Die Diagnose der Lungentuberkulose im Kindesalter. Die deutsche Klinik, 1912, Ergänzungsband.

124. Takeno, Beitrag zur Diagnose der Tuberkulose im frühen Kindesalter. Inaug.-Dissert., München, 1910.

125. Otten, Über die Herdreaktion bei der subkutanen Tuberkulinprobe. Med. Klinik, 1910, Nr. 28.

126. Lord Frederic T., The Subcutaneous, Cutaneous and Conjunctival Use of Tuberculin in Diagnosis. Boston, 1908.

127. Romberg E., Die Herdreaktion in den Lungenspitzen bei der subkutanen Tuberkulineinspritzung. Verhandlungen des 27. Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden, 1910, Bd. 27, S. 74 bis 78.

128. Schröder, Über Tuberkulinbehandlung. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, 1912, H. 1.

129. Veit K. E., Über die Ergebnisse der Kutanreaktion nach v. Pirquet. Jahresber. d. Hamburgischen Staatskrankenanstalten, Bd. 14, 1909.

130. Baginski, Monatsschr. f. Kinderheilk., 1907, H. 3, S. 161.

131. Wolff M., Kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulininjektion. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 6.

132. Zumsteeg, Rekurrenslähmung bei Bronchialtuberkulose. Charité-Annalen, 1909, S. 707 bis 711.

133. Sahli, Über Tuberkulinbehandlung. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1906.

134. v. Pirquet C., Über das Verhalten der Haut gegen bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 7.

135. Cronquist J., Erfahrungen über die Behandlung der Kindertuberkulose mit dem Kochschen Alttuberkulin. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 1912, Bd. 75, H. 5, S. 568 bis 569.

136. Bauer Felix, Kutanreaktion und Komplement. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experiment. Therap., Bd. 13, 1912.

137. Derselbe, Zur Frage der Kutanreaktion. Monatsschr. f. Kinderheilk., 1912, Bd. 10, Nr. 12.

138. Samelson F., Über das sogenannte Kochsalzfieber. Monatsschrift f. Kinderheilk., 1912, Bd. 11, Nr. 3.

139. Mendel, Über intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken. Beitr. z. Klinik d. Tukerbulose, Bd. 13, 1909.

140. Engel, Beiträge zur Tuberkulosediagnostik im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 36.

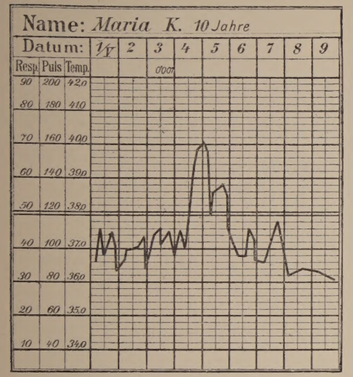
141. Thiem, Beziehungen von Unfällen zum Krebs und zur Tuberkulose. Jahreskurse f. ärztl. Fortblidung, Dezember 1911, S. 105.

142. Vogt H., Chronische Bronchiolektasie. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 74, 1911, S. 627 bis 649.

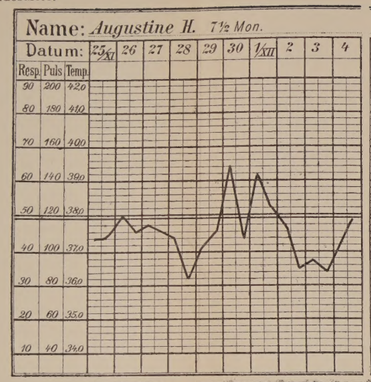
143. Czerny A., I. Vorlesung in Straßburg. 9, Mai 1910. Monatsschrift f. Kinderheilk., 1910, Nr. 6.

144. Zieler K., Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der toxischen Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphil., 1910, Bd. 102, S. 1 bis 90.

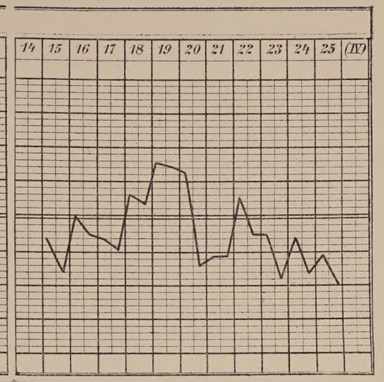
145. Joest E., Zur Frage des Vorkommens latenter Tuberkelbazillen in Lymphdrüsen. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1912.



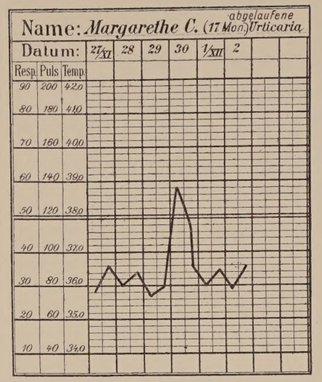
Kurve 1.



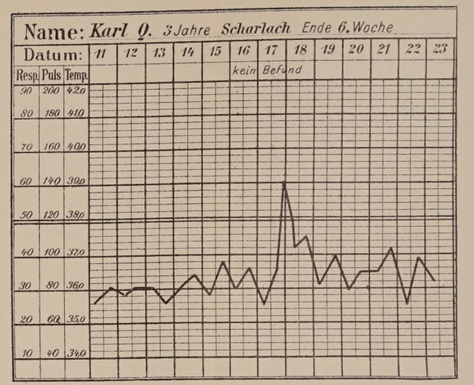
Kurve 2.



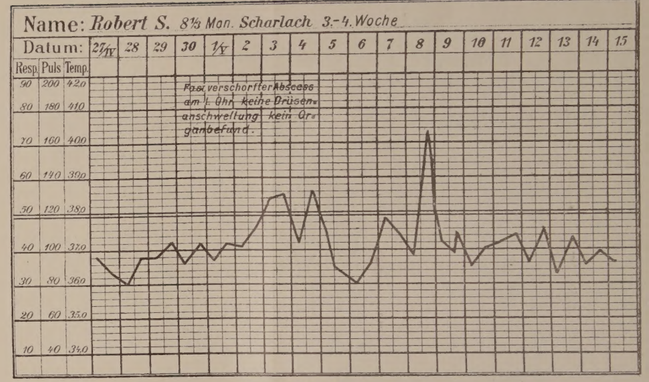
Kurve 2 a.



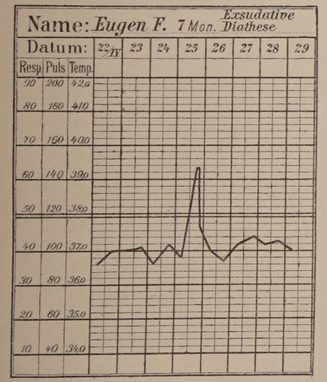
Kurve 3.



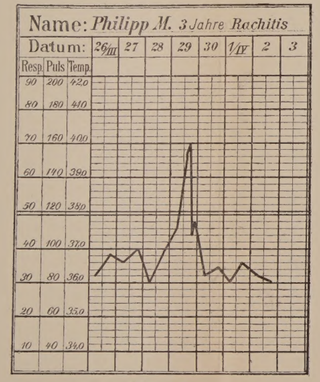
Kurve 4.



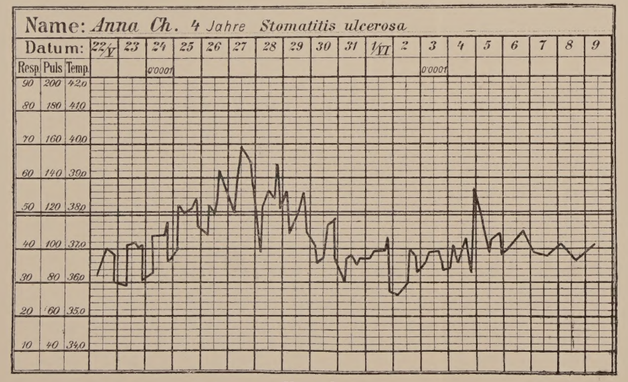
Kurve 5.



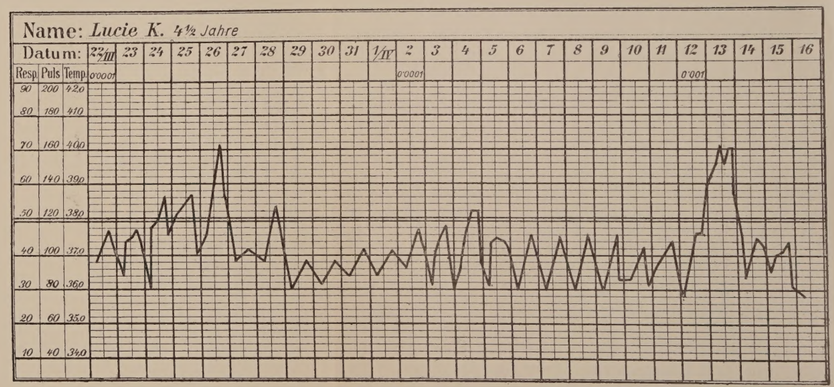
Kurve 6.



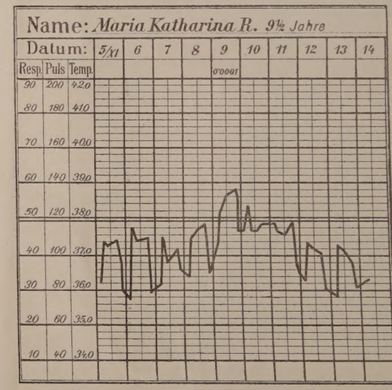
Kurve 7.



Kurve 8.



Kurve 9.



Kurve 10.

Verlag von Franz Deuticke in Leipzig und Wien.

Druck von Rudolf M. Rohrer in Brünn.